

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen
Direktor: Professor Dr. M. Frimmer
und
aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Troponwerke
Köln-Mülheim
Leiter: Dr. med. D. Lorenz

Vergleichende Untersuchungen am Coronarkreislauf des Hundes mit der Blasenstromuhr nach Lutz und der Thermistorenstromuhr nach Felix

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

Eingereicht von
Günter Oberdörster
Tierarzt aus Köln

Gießen 1966

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig - Universität zu Gießen
Direktor: Professor Dr. M. Frimmer
und
aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Troponwerke
Köln - Mülheim
Leiter: Dr. med. D. Lorenz

Vergleichende Untersuchungen am Coronarkreislauf des Hundes mit der Blasenstromuhr nach Lutz und der Thermistorenstromuhr nach Felix

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
bei der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Justus Liebig - Universität zu Gießen

Eingereicht von
Günter Oberdörster
Tierarzt aus Köln

Gießen 1966

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät
in Giessen

Dekan: Professor Dr. H. Bartels
Berichterstatter: Professor Dr. M. Frimmer

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juli 1966

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Problemstellung	5
III. Voruntersuchungen	10
1. Aufstellen der Eichkurven	10
2. Messung des Druckabfalls	15
IV. Methodik	17
1. Allgemeiner Teil	17
a) Präparation und apparativer Aufbau	17
b) Versuchsplan	21
c) Auswertung	22
d) Verwendete Substanzen und Dosierung	22
2. Spezieller Teil	24
Erste Versuchsreihe	24
Zweite Versuchsreihe	24
Dritte Versuchsreihe	25
V. Ergebnisse	26
Erste Versuchsreihe	26
Zweite Versuchsreihe	43
Dritte Versuchsreihe	47
VI. Diskussion	56
VII. Zusammenfassung	66
VIII. Literaturverzeichnis	68
IX. Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Die Entwicklung eines Arzneimittels, welches bei Patienten mit Erkrankungen des Coronargefäßsystems angewandt werden soll, erfordert eine pharmakologische Untersuchungsmethode, mit der am Versuchstier möglichst eine direkte Wirkung auf die Herzkranzgefäße nachgewiesen werden kann. Diese Wirkung soll in einer Dilatation der Coronargefäße und in einem Anstieg der Coronardurchblutung bestehen, der nach SCHOEDEL (1958) von verschiedenen hämodynamischen und fermentchemischen Faktoren bewirkt werden kann. Durch die vermehrte Durchblutung des Myocards soll nach der heute geltenden Meinung vor allen Dingen die Sauerstoff-Versorgung des Herzmuskels verbessert werden.

Bei der routinemäßigen Untersuchung einer Vielzahl von neuartigen Verbindungen auf ihre Coronarwirksamkeit muß von den hierbei verwendeten Methoden gefordert werden, daß sie bei möglichst einfacher Versuchsanordnung doch eine umfassende Aussage über einen coronarspezifischen Angriffspunkt der Testsubstanz erlauben.

Die zahlreichen Methoden, die zur Messung der Coronardurchblutung entwickelt worden sind, lassen sich in 4 Gruppen einteilen:

1. Untersuchungen am isolierten Herzen

Die Methode nach LANGENDORFF (1895) ist wohl die älteste Versuchsanordnung. In diese Gruppe könnte man auch eine sehr alte, kürzlich noch von TAKENATA (1966) benutzte Methode einreihen: Die Messung des direkten dilatierenden Effektes an isolierten Coronararterien-Streifen von Hund oder Schwein.

2. Untersuchungen am nakotisierten Ganztier

Es wird entweder der coronararterielle Einstrom oder der coronarvenöse Ausfluß gemessen. Als erste beschrieben

MORAWITZ und ZAHN (1912) eine Methode, bei der sie den Ausfluß aus dem Sinus coronarius bestimmten, in dem sie bei eröffnetem Thorax eine Tamponkanüle durch das rechte Herzohr und den rechten Vorhof in den Sinus coronarius einführten und die ausfließende Blutmenge bestimmten. Seitdem ist diese Methode der Ausflußmessung aus dem Coronarsinus ständig verbessert worden, so daß es heute - allerdings nur mit Hilfe eines Röntgengerätes - nach der Technik von GOODALE und Mitarb. (1948) möglich ist, am Tier auch mit uneröffnetem Thorax einen Sinuskatheter einzuführen.

Messungen des coronararteriellen Einstromes wurden erstmals von ECKENHOFF, HAFKENSCHIEL und LANDMESSER (1947) durchgeführt, indem ebenfalls bei eröffneten Thorax der Ramus descendens oder der Ramus circumflexus der A. coronaria sinistra freipräpariert und nach Einbinden einer Kanüle von der A. carotis her durchblutet wurde.

Zur Registrierung der Coronardurchblutung wurden von den einzelnen Autoren Stromuhren benutzt, die auch zur Durchblutungsmessung in anderen Gefäßgebieten Verwendung finden, z.B. Rotameter [GREGG und SHIPLEY (1947), HAAS und HÄRTEFELDER (1962)], Blasenstromuhren [ECKENHOFF, HAFKENSCHIEL und LANDMESSER (1947), KADATZ (1959), NITZ und PÖTZSCH (1956)], Thermostromuhren [ALLELA (1954), KANZOW (1956), SCHLEPPER und WITZLEB (1961)], Differenzdruck-Strommesser [BRETSCHNEIDER (1961a)], induktive "drag-plate" Strommesser [SCHAPER und Mitarb. (1963)] oder Elektromagnetische Stromuhren [LOCHNER und OSWALD (1964)]. Eine kritische Stellungnahme zu den genannten Methoden findet sich bei CHARLIER (1961).

Zu dieser Gruppe gehört noch die Wärmeleitmessung mit Thermosonden im Myocard, wie sie KIESE und LANGE (1957) entwickelten und BETZ, BRAASCH und HENSEL (1961) und HENSEL (1963) für die Registrierung am wachen Tier modifizierten.

Auch die Isotopenverdünnungsmethode zur gleichzeitigen Messung von Herzzeitvolumen und Coronardurchfluß nach FRIMMER, LANGE und RESAG (1961) ist in diese Gruppe zu ordnen.

3. Untersuchungen am unnarkotisierten Tier

Nach CHARLIER gehören in diese Gruppe die N_2O -Methode von KETY und SCHMIDT (1945) sowie die Registrierung des Durchflusses einer Coronararterie mit einem durch eine vorherige Operation implantierten unblutigen REIN'schen Thermoelement. DÖRNER und WICK (1960) führen diese Methode zurück auf ESSEX und Mitarb. (1936). Der Coronardurchfluß ist damit allerdings nur qualitativ meßbar.

Durch KHOURI und GREGG (1963) wurden die von KOLIN (1936) und WETTERER (1937) eingeführten elektromagnetischen Durchflußmesser für eine chronische Implantation an Coronararterien weiterentwickelt, so daß hiermit die Coronardurchströmung am unnarkotisierten Hund nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ bestimmt werden kann.

4. Arteriographie am unnarkotisierten Tier

Hier kann man die bei CHARLIER (1961) und WINBURY (1964) aufgeführten Methoden der Coronar-Arteriographie und der Verwendung radioaktiver Substanzen zusammenfassen.

Bei den Versuchen am Ganztier werden wegen der nur schwer zugänglichen anatomischen Lage und der Kleinheit des Coronargefäßsystems von den meisten Autoren ausschließlich Hunde benutzt.

Die hier gegebene methodische Zusammenstellung geschah lediglich unter dem Gesichtspunkt der direkten Durchblutungsmessung des Coronargefäßsystems oder des Myocards. Die Messung der übrigen kardialen und hämodynamischen Parameter, wie Blutdruck, Herzfrequenz, Herzkraft sowie die Bestimmung der Stoffwechselvorgänge des Herzens, vor allem des Sauerstoffverbrauchs, wurde hierbei nicht berücksichtigt. Auf die Bedeutung dieser wichtigen Größen für die Beurteilung einer coronardilatatorisch wirksamen Substanz sind FRANK und Mitarb. (1957) und WINBURY (1964) näher eingegangen.

Stellt man sich nun die Frage, welche der genannten Methoden am besten geeignet ist für die pharmakologische Reihenuntersuchung zahlreicher Substanzen, bei der also in einer möglichst einfachen Anordnung ein eindeutiges Ergebnis über die coronardilatatorische Wirkung gewonnen werden soll, so kommen dafür nur Methoden der Gruppe 1 und 2 in Betracht, während die Methoden der Gruppe 3 und 4 speziellere Untersuchungen darstellen, die nur an im Routineversuch als wirksam gefundenen Verbindungen durchgeführt werden können.

Die Methoden der Gruppe 1 kommen insofern nicht oder zumindest nur begrenzt in Frage, als sich neuerdings gezeigt hat, daß spezifisch am Ganztier wirksame Coronardilatoren am isolierten Herzpräparat nach LANGENDORFF unwirksam sein können. [NITZ und PÖTZSCH (1963)].

Aus diesem Grunde erscheinen vor allem Methoden der Gruppe 2 besonders geeignet, wobei die Messung des Coronarausflusses mit Hilfe eines Sinuskatheters den Vorteil besitzt, daß neben der Durchflußmenge auch gleichzeitig O_2 -Messungen durchgeführt und wichtige Substrate des Herzmuskelstoffwechsels, wie Milchsäure, Glucose, Brenztraubensäure und nicht veresterte Fettsäuren, gewonnen werden können. Durch Bestimmung dieser Größen wird nach der derzeitigen Auffassung zugleich eine Aussage über die "Güte der Coronardurchblutung" GOLLWITZER-MEIER und KROETZ (1940) möglich.

Für die eigenen Untersuchungen wurde deshalb die Kathetermethode verwendet, wobei als Stromuhren der Bubbleflowmeter nach LUTZ (1961) und die Thermistorenstromuhr nach FELIX (1962) zur Verfügung standen.

II. Problemstellung

Da bei der Verwendung eines Sinuskatheters durch einen aufblasbaren Ballon der freie Blutaustritt in den rechten Vorhof verhindert wird und das Blut möglichst vollständig in den Katheter geleitet werden soll, kann es zu einer erheblichen Veränderung der physiologischen hämodynamischen Verhältnisse im Sinusgebiet kommen.

Die in den Sinus coronarius mündenden größeren vorderen Herzvenen sind beim Hund durch zahlreiche Anastomosen mit dem Vorhof verbunden, so daß bei einem Strömungswiderstand, der den hämodynamischen Druck über den normalerweise im Sinus coronarius herrschenden Druck ansteigen läßt, ein mehr oder weniger großer Teil des Sinusblutes über diese Anastomosen in den Vorhof abfließt [GREGG und SHIPLEY (1947)]. BRETSCHNEIDER (1960/1961) fordert daher für ein rückwirkungsfreies Messen des Coronarausflusses mit einem Ballonkatheter eine Meßanordnung ohne längere Schläuche und Katheter, da diese durch eine weitere Erhöhung des Strömungswiderstandes eine Verfälschung der Ausflußgröße bedingen können.

Es wurde mir die Aufgabe gestellt, zu prüfen, ob sich bei der Registrierung des Coronarsinusausflusses mit der Blasenstromuhr nach LUTZ und mit der Thermistorenstromuhr nach FELIX Unterschiede im Durchfluß zeigen, da beide Uhren sowohl im Meßprinzip als auch im äußeren Aufbau grundsätzlich verschieden sind.

Prinzip und Aufbau beider Uhren sind folgende:

Bei der Blasenstromuhr nach LUTZ wird durch einen Schieber eine Luftblase in die vom Blut durchflossene Meßstrecke aus PVC-Schlauch gegeben; die Luftblase wird durch ein in die Rohrwand eingelassenes Elektrodenpaar registriert, an dem beim Blasendurchgang ein erhöhter Ohm'scher Widerstand liegt. Jede Meßstrecke enthält 2 Elektrodenpaare, die so angeordnet sind, daß niedrige und hohe Durchflußgeschwindigkeiten etwa im Verhältnis 1:3 ohne Auswechseln der Meßstrecke durch Umschalten am Gerät registriert werden können. Durch einen Meßwertumformer werden die Blasenumlaufzeiten auf einem Direktschreiber als Ordinaten in fallender Schrift angezeigt: Je schneller das Blut fließt, desto kürzer ist die Blasenumlaufzeit und desto kleiner ist die registrierte Ordinate (vergl. Abb. 11a). In meinen Versuchen benutzte ich meistens eine Meßstrecke von

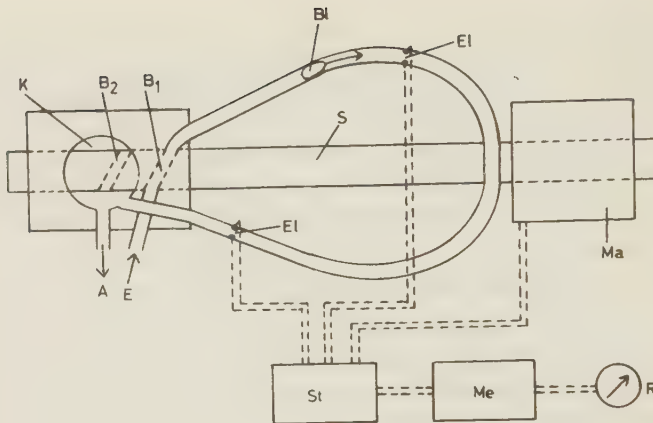


Abbildung 1a: Schematische Darstellung der Blasenstromuhr nach LUTZ.

E Eingang der Stromuhr, in den bei meinen Versuchen das Blut aus dem Sinus coronarius geleitet wurde. A Ausgang der Stromuhr, aus dem das Blut in die V. jugularis sinistra zurückgeleitet wurde; S Schiebekolben; K Kammer, z.T. mit Blut gefüllt, zum Auffangen der Blase; B₁ Bohrung im Schiebekolben, die normalerweise im Blutstrom liegt; B₂ Bohrung im Schiebekolben, die im Luft-raum der Kammer liegt und beim Betätigen des Schiebers an die Stelle von B₁ in den Blutstrom gebracht wird und danach wieder in die ursprüngliche Stellung zurückgleitet; Bl Blase in der Meßstrecke; El Elektrodenpaare in der Meßstrecke; beim Passieren der Blase wird der zwischen den Elektroden fließende Strom unterbrochen und damit ein Impuls an das Steuergerät abgegeben; Ma Magnet zum Betätigen des Schiebekolbens; St Steuergerät für den Magneten und zur Abgabe der Registrierimpulse; Me Meßwertumformer zur Umwandlung der Registrierimpulse in Ordinaten; R Registriergerät (Direktschreiber).

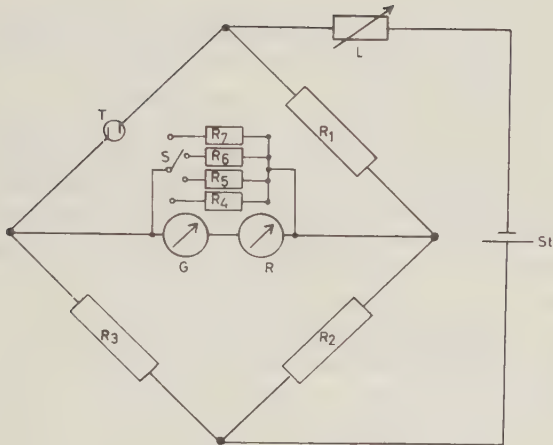


Abbildung 1b: Prinzipschaltbild der Thermistorenstromuhr nach FELIX.

St Akkumulatorspannung als Stromquelle für die Brückenschaltung und zur Aufheizung des Thermistors T; L Regelwiderstand zur Regulierung des Brückenstromes; $R_1 - R_3$ Brückenwiderstände; $R_4 - R_7$ Widerstände, durch die mit dem Schalter S verschiedene Empfindlichkeitsstufen gewählt werden können; G eingebautes Galvanometer mit Skala; R Registriergerät (Direktschreiber).

Der Thermistor T liegt in der vom Sinusblut durchströmten gläsernen Meßkammer, wie sie in Abb. 3 dargestellt ist.

etwa 40 cm Länge, mit der ca. 15-170 ml/min registriert werden konnten. In der Blasenstromuhr waren ständig etwa 10 ml Blut im Umlauf (Abb. 1a).

Bei der Thermistorenstromuhr nach FELIX befindet sich in einer gläsernen Meßstrecke ein aufgeheizter NTC-Widerstand (Thermistorperle), der durch den Blutstrom abgekühlt wird (Abb. 3).

Thermistoren besitzen einen sehr hohen Widerstand-Temperatur-Koeffizienten, d.h., pro 1°C ändert sich der elektrische Widerstand um 2,6 - 4,5 % DELAUNOIS (1961), das ist etwa 1000 mal mehr als bei einfachen Metallen. Je schneller das Blut fließt, desto stärker wird der NTC-Widerstand abgekühlt und desto größer ist sein Ohm'scher Widerstand, der über eine Wheatstone'sche Brücke gemessen wird, so daß die resultierende Spannung auf einem Direktschreiber registriert werden kann. Der Widerstand des Thermistors ist abhängig von der Heizstromstärke, die jedoch konstant gehalten wird, der Temperatur des Blutes und der Änderung der Strömung des Blutes [FELIX und GROLL (1954)]. Da die Temperatur des Blutes bei jedem Tier verschieden sein kann, müssen in jedem Versuch einige Eichpunkte gewonnen werden, die dann mit einer einmal ermittelten Eichkurve verglichen werden. Die von mir verwendeten gläsernen Meßstrecken fassen etwa 5 ml Blut (Abb. 1b).

Beide Stromuhren waren bisher zu Strömungsmessungen im Coronarsinus noch nicht eingesetzt worden. Soweit ich die Literatur übersehe, spielte bei ihrer bisherigen Anwendung zur Messung von Durchblutungsgrößen entweder der Strömungswiderstand nur eine untergeordnete Rolle, oder es wurden nur wesentlich geringere Durchflußmengen mit beiden Stromuhren registriert.

Von diesen beiden Stromuhren sind bisher nur mit der Blasenstromuhr nach LUTZ von NITZ und PÖTZSCH (1963) Untersuchungen am Coronarkreislauf des Hundes durchgeführt worden, und zwar wurde der Durchfluß in einer Coronararterie gemessen, wo der Strömungswiderstand nicht dieselbe Bedeutung besitzt wie im Coronarsinus. Andere Modelle der Blasenstromuhr werden nach THER (1965) schon seit über 30 Jahren bei pharmakologischen Untersuchungen angewandt. Obwohl sehr kurz dauernde Änderungen der Stromstärke nicht angezeigt werden, sind Blasenstromuhren nach Untersuchungen von JANNSEN und Mitarb. (1957) wegen ihrer Meßgenauigkeit zur Registrierung der Organdurchblutung sehr gut geeignet.

Messungen des Blutstromes mit Thermistoren wurden bisher von FELIX und GROLL (1954) sowie DELAUNOIS und ROVATI (1958)

durchgeführt. DELAUNOIS und ROVATI bestimmten mit Hilfe einer in einem Cournand-Herzkatheter eingebetteten aufgeheizten Thermistorperle beim Hund den Ausfluß aus dem rechten Herzen, wobei der Katheter in der A. pulmonalis lag. Es konnte aber in diesen Versuchen nur eine qualitative Aussage über die Änderungen der Stromstärke gemacht werden, da bei dieser Methodik eine Eichmöglichkeit in situ nicht gegeben war. Von FELIX (1962) wurde die von ihm entwickelte Thermistorenstromuhr bisher zur quantitativen Durchströmungsmessung des extracardialen Kreislaufs bei Katzen angewandt.

Nach Angaben von FELIX liegt der Meßbereich der von ihm verwendeten Thermistoren zwischen 0,02 und 2000 ml/min. Da von BRETSCHNEIDER (1961a) im Coronarsinus des Hundes Strömungsgeschwindigkeiten von ca. 50 - 500 ml/min angegeben werden, müßten also ohne weiteres diese Blutströmungen mit Thermistoren registriert werden können.

Es ist von vorneherein anzunehmen, daß bei Verwendung einer Blasenstromuhr allein schon infolge der bei diesem Meßprinzip erforderlichen relativ langen Meßstrecke der Strömungswiderstand recht groß ist, zumal bei den hohen Durchflußvolumina, wie sie im Sinus coronarius des Hundes vorkommen, die Meßstrecke besonders lang gewählt werden mußte. So gibt LUTZ für die Meßstrecke zur Messung eines Durchflusses von 120 ml/min einen Druckabfall von 9 mm Hg bei Blut durch den Strömungswiderstand an. Für meine Fragestellung war mit einem höheren Widerstand und Druckabfall zu rechnen. Auch könnte der als Windkessel fungierende Blasenfänger bei stark pulsierenden Strömungen, wie dies beim Coronaraustritt der Fall ist, zumindest in der Systole eine Widerstandsvermehrung bewirken, die das Meßergebnis verfälschen könnte.

Da sich bei der Thermistorenstromuhr von FELIX die Meßstrecke wesentlich kürzer halten läßt als bei dem Bubbleflowmeter und ein Windkessel entfällt, war mit einem geringerem Strömungswiderstand und Druckabfall zu rechnen.

Andererseits ist die Thermistorenstromuhr abhängig von der Bluttemperatur. Nach FELIX kann eine Temperaturänderung um $0,5^{\circ}\text{C}$ eine Fehlanzeige des registrierten Durchflusses um 15 % bewirken. Da im Coronarsinusblut die Temperatur bei

Strömungsänderung stärker schwanken kann [KOCHSIEK und Mitarb. (1960)], könnten hierdurch bei der Thermistorenstromuhr fehlerhafte Werte angezeigt werden. Diese Fehler lassen sich auch durch eine Eichung nicht erfassen, da die Schwankungen sehr kurzfristig sein können und eine Eichung nur in größeren Zeitabständen durchgeführt werden kann (s.u.).

Ein Vergleich zwischen der Blasenstromuhr und der Thermistorenstromuhr sollte darum zeigen, ob bei den hohen Durchflüssen, die im Sinus coronarius des Hundes bei der Ruhedurchblutung und vor allem bei der durch Coronardilatatoren gesteigerten Durchblutung bestehen, Unterschiede in der Registrierung zwischen beiden Stromuhren auftreten.

III. Voruntersuchungen

1. Aufstellen der Eichkurven

BAUMGARTNER und Mitarb. (1955) zeigten, daß bei einer Blasenstromuhr je nach Blutgeschwindigkeit ein Blasenvorlauf oder Blasenschlupf entstehen kann, die eine geringe Abweichung der Eichkurve von einer Geraden bedingen. In einer Voruntersuchung ermittelte ich darum diese Abweichung bei Durchströmung der Blasenstromuhr mit Hundeblood durch Meßzylinder und Stoppuhr. Trotz der geringen Abweichung von einer Geraden, wie sie auf der Abb.2a zu erkennen ist, wurde die Eichkurve bei der Auswertung zu Grunde gelegt.

Zur Bestimmung der Eichkurve für die Thermistorenstromuhr mußte zunächst geprüft werden, welche gläsernen Meßkammern (s. Abb. 3) für die in meinen Versuchen zu erwartenden relativ hohen Strömungsgeschwindigkeiten am besten geeignet sind. Nach Untersuchungen von FELIX hängt die logarithmische Linearität der Eichkurve von dem Innen-

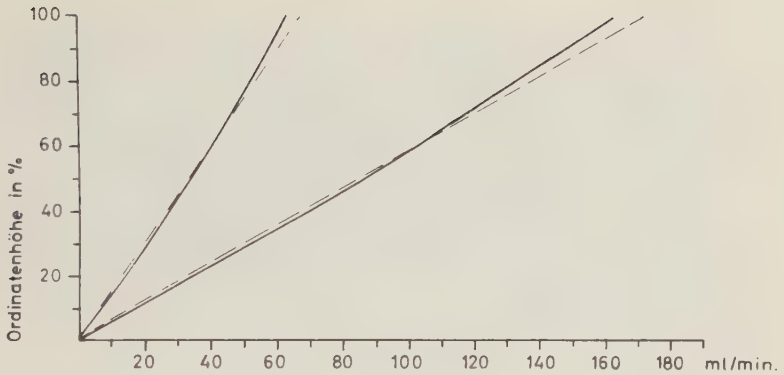


Abbildung 2 a: Eichkurve der Blasenstromuhr für die in meinen Versuchen verwendete Meßstrecke mit 2 Elektrodenpaaren bei Durchströmung mit Hundeblut von 20° C.

— ermittelte Eichkurve
----- theoretische arithmetisch gerade Eichkurve

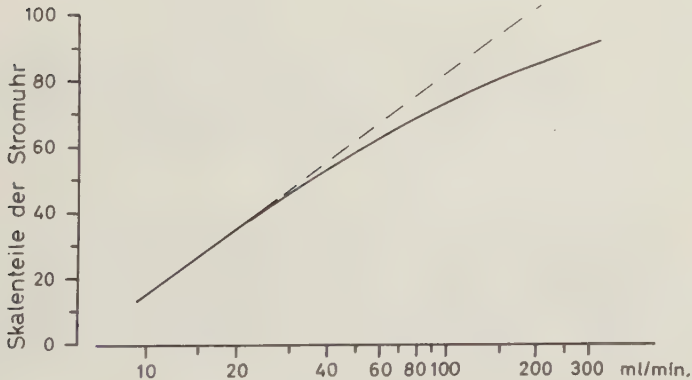


Abbildung 2 b: Eichkurve des von mir verwendeten Thermistors, aufgestellt bei Durchströmung mit entgastem Wasser bei 37° C. Meßkammer: 7 mm Durchmesser (s. Abb. 2); Heizstellung II; Empfindlichkeit 1/5

— ermittelte Eichkurve
----- theoretische logarithmisch gerade Eichkurve

durchmesser der Meßkammer in dem Sinne ab, daß bei hohen Stromstärken und enger Meßkammer die Kurve eine zunehmende Krümmung zur Abszisse zeigt (Abb. 2b). Für die Erstellung der Eichkurve prüfte ich zunächst gläserne Meßkammern (Abb. 3) von 4 - 8 mm Durchmesser. Da bei 4 - 6 mm noch eine beträchtliche Abweichung von der logarithmisch geraden Eichlinie bei höheren Durchflüssen auftrat, wählte ich schließlich eine Meßkammer, deren Maße in Abb. 3 wiedergegeben sind.

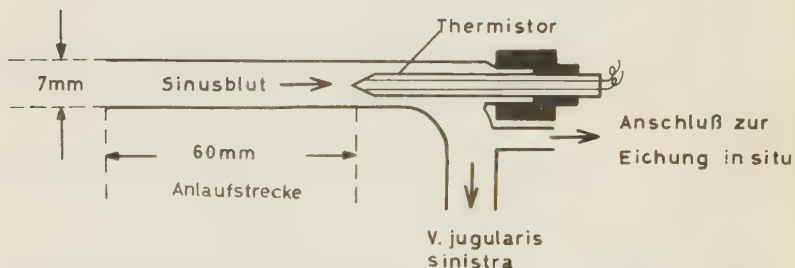


Abbildung 3: Schematische Darstellung der von mir verwendeten Thermistoren-Meßkammer

Der Durchmesser der Anlaufstrecke und der Strecke, in die der Thermistor ragte, können bei diesen weiten Meßstrecken nach FELIX (1965) gleich gehalten werden. Eine Aufbauchung, wie sie bei dünneren Meßstrecken üblich ist [FELIX (1962)], kann u.U., wenn sie nicht exakt ausgeführt ist, bei diesen weiten Meßstrecken zu Wirbelbildung an der Thermistorspitze und damit zu falschen Messungen führen.

Die Eichung mit dieser Meßkammer wurde mit entgastem Wasser im temperaturkonstanten Vorratsgefäß durchgeführt, die benötigten Strom-Geschwindigkeiten wurden mit einem Atlas-Automatik-Infusionsgerät eingestellt. Abb.2b zeigt, daß die Eichkurve bei höheren Durchflußmengen trotz des weiten Durchmessers von der logarithmisch geraden Eichkurve deut-

lich abweicht. Diese Eichkurve wurde bei der Auswertung verwendet.

Außerdem wurden Eichkurven bei verschiedenen Temperaturen der Durchströmungsflüssigkeit ermittelt. Diese Vorversuche sollten zur Klärung der Frage dienen, wie weit Temperaturänderungen im Sinusblut die Anzeigegenauigkeit der Thermistorenstromuhr beeinflussen können. Hierbei wurden Eichkurven mit entgastem Wasser aufgestellt, wobei die Wassertemperatur in dem physiologischen Bereich von $35 - 40^{\circ} \text{C}$ jeweils um 1°C differierte. Die Temperaturmessung erfolgte mit einem Thermoelement (Thermorapid der Fa. Netheler u. Hinz GmbH., Hamburg). Die Meßkammer hatte wiederum einen Durchmesser von 7 mm. Die hierbei gewonnenen Eichkurven sind in Abb. 4a wiedergegeben. Jede Kurve ist der Mittelwert aus 3 Messungen.

Außerdem wurden auch mit Blut bei 38° und 39°C jeweils 4 verschiedene Meßpunkte geprüft. Sie stimmten mit den bei Wasser gewonnenen überein.

Aus der Abb. 4a geht hervor, daß sich im untersuchten Temperaturbereich die Form der Eichkurven nicht ändert, sie werden lediglich parallel zu sich selbst verschoben, d.h., in linearer Abhängigkeit von der Temperatur ändert sich bei konstantem Durchfluß der Zeigerausschlag. Da aber der Zeigerausschlag keine lineare sondern eine angenähert logarithmische Funktion der Thermistor-Widerstandsänderung, also des Durchflusses, ist, tritt durch eine Temperaturänderung vor allem bei hohen Durchflußvolumina ein größerer Fehler in der Anzeige auf als bei geringeren Durchflußvolumina. In Abb. 4b ist aus den Eichkurven der Abb. 4a berechnet, um wieviel Prozent der Durchfluß - aufgetragen in ml/min - bei einer Temperaturänderung um $0,2$ oder $0,5^{\circ} \text{C}$ falsch angezeigt wird. Aus dieser Abbildung ist zu ersehen, daß bei einer Temperaturänderung um nur $0,2^{\circ} \text{C}$ bei hohen Stromstärken Fehlanzeigen bis über 20 % des Durchflusses auftreten können, bei Stromstärken bis 40 ml/min

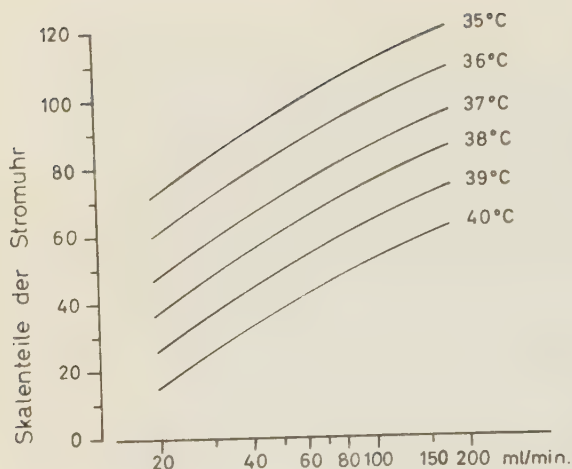


Abbildung 4a:

Eichkurven eines Thermistors bei verschiedenen Temperaturen der Durchströmungsflüssigkeit (entgastetes Wasser).

Meßkammer 7 mm Durchmesser; Heizstellung II; Empfindlichkeit 1/5.

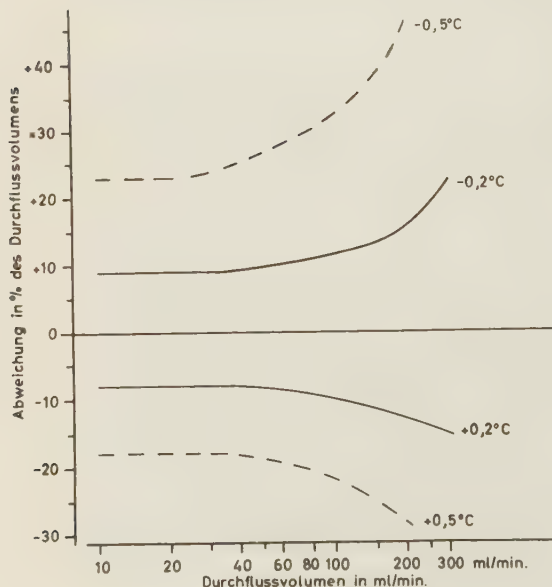


Abbildung 4b :

Fehlanzeige der Thermistoren bei Änderungen der Temperatur der Durchströmungsflüssigkeit um $\pm 0,2$ bzw. $\pm 0,5^\circ \text{C}$. Auf der Abszisse ist der Durchfluß aufgetragen, auf der Ordinate die durch die Thermistoren angezeigten zu niedrigen bzw. zu hohen Werte in Prozent des tatsächlichen Durchflusses.

betragen die Abweichungen 9 bzw. 8 %. Temperaturänderungen von $0,5^{\circ}\text{C}$ bedingen bei unseren großen Meßstrecken bereits im steilen Teil der Eichkurve Abweichungen von 17 - 20 %, bei Stromstärken um 200 ml/min 30 - 45 %. Ein Temperaturabfall bedingt das Ablesen eines zu hohen Durchflusses, bei einem Temperaturanstieg werden zu niedrige Werte registriert. Bei einem Abfall der Temperatur sind die Abweichungen etwas größer als bei einem gleich großen Anstieg, bedingt durch die leichte Krümmung der Eichkurven in Abb. 4a.

2. Messung des Druckabfalls

Schließlich wurde in den Voruntersuchungen noch bestimmt, wie groß an Blasenstromuhr und Thermistorenstromuhr der Druckabfall bei den verschiedenen Strömungsgeschwindigkeiten ist, welcher Widerstand also dem strömenden Blut entgegengesetzt wird. Dazu wurden beide Stromuhren mit Hundeblood bei verschiedenen Geschwindigkeiten durchströmt und seitenständig der Druck am Eingang und Ausgang der Stromuhren mit Statham-Druckaufnehmern registriert. Die Druckdifferenz wurde als Funktion des Durchflusses aufgetragen und in Abb.5 dargestellt.

Da diese Werte bei nicht pulsierendem Fluß gewonnen wurden, ist die nach BRETSCHNEIDER (1961a) wesentlich größere Beschleunigungskomponente des Druckabfalls nicht darin enthalten. Die von mir gewonnenen Werte können also noch zu gering sein, was vor allem bei der Blasenstromuhr eine Rolle spielen kann.

Wie die Abb. 5 zeigt, setzt die Blasenstromuhr bei höheren Durchflußmengen dem Blutstrom einen um das Vielfache höheren Widerstand entgegen als die Thermistorenstromuhr. Bei den im Sinus zu erwartenden Geschwindigkeiten ist in der Blasenstromuhr mit einem Druckabfall bis zu 30 mm Hg und mehr zu rechnen, während bei der Thermistorenstromuhr der Druckabfall nur sehr gering ist.

Außerdem bestimmte ich für einen bei meinen Versuchen zur Katheterisierung des Sinus coronarius benutzten Katheter

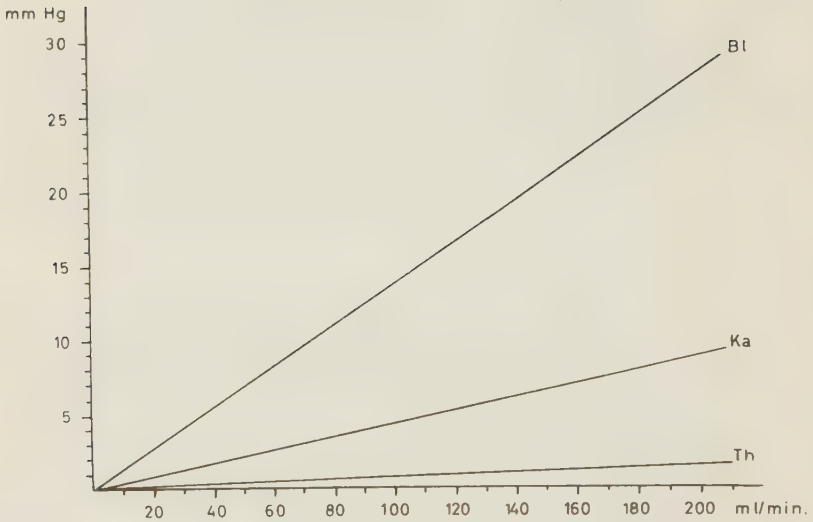


Abbildung 5: Durch den Reibungswiderstand bedingter Druckabfall an der Blasenstromuhr (Bl), der Thermistoren-Meßkammer (Th) und einem in meinen Versuchen verwendeten Sinuskatheter (Ka). Durchströmt wurde mit Hundeblut von 20° C.

mittlerer Größe den Druckabfall (Abb. 5). Auch der hierdurch bedingte Druckabfall ist beträchtlich, er addiert sich allerdings sowohl zur Blasen- als auch zur Thermistorenstromuhr, so daß er bei den vergleichenden Untersuchungen in gleicher Weise mit eingeht.

IV. Methodik

1. Allgemeiner Teil

a) Präparation und apparativer Aufbau

Die Versuche wurden an 60 Bastard-Hunden verschiedenen Alters und beiderlei Geschlechts im Gewicht von ca. 15 - 40 kg durchgeführt. Die Hunde wurden mit Pentobarbital, 25 mg/kg iv., narkotisiert. In verschiedenen Versuchen wurde eine Prämedikation mit Clopenthixol, 0,5 mg/kg im., vorgenommen, wobei die Pentobarbital-Dosis auf 15 - 20 mg/kg vermindert werden konnte. Während des Versuches wurden bei Bedarf 2 - 5 mg/kg Pentobarbital iv. nachgegeben.

Auf einem Operationstisch wurden die Tiere in Rückenlage fixiert. Nach Intubation mit einem Rüsch-Endotrachealkatheter wurden sie über ein Dräger-Narkosesystem, Modell Sulla mit Pulmomat, im geschlossenen System künstlich beatmet (Frequenz 16/min, Volumen 150 - 450 ml). Kam es trotz ausreichender Narkosetiefe (Kontrolle des Lid- und Cornealreflexes) zur Gegenatmung, so erhielten die Tiere 50 Einheiten Succinyl-HAF-forte^(R).

Durch 3 auf dem Operationstisch liegende stufenlos regelbare Heizkissen wurde die Körpertemperatur der Hunde, gemessen durch ein Rektalthermometer, während der Versuchsdauer weitgehend konstant gehalten.

Zur Messung des Coronarsinusausflusses benutzte ich die von

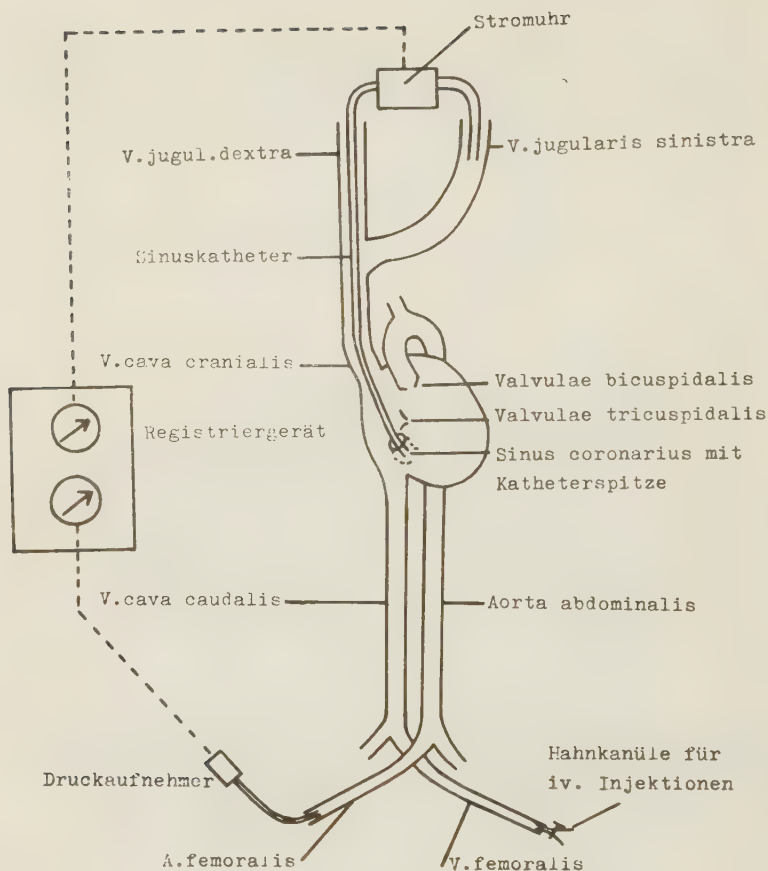


Abbildung 6: Schema der Versuchsanordnung

SCHLEPPER und WITZLEB (1961) beschriebene Methode, jedoch mit dem Unterschied, daß der Thorax eröffnet wurde, da kein Röntgengerät zur Verfügung stand.

Hierzu wurde der Brustkorb im 5. Intercostalraum rechts eröffnet und die Rippen durch einen Bauchdeckenspanner nach BACKHAUS, der während des ganzen Versuches liegenblieb, etwa 4 cm weit gespreizt. Folgende Gefäße wurden durch kleine Hautschnitte freipräpariert: Die A. femoralis, in die ein Polyäthylenschlauch zur Druckmessung durch einen Statham Strain Gage Transducer, Typ P 23 Db, eingeführt wurde. Ein Seitenast der V. femoralis, in die zur Injektion der Testsubstanzen eine Hahnkanüle eingebunden wurde, sowie beide Vv. jugulares. Durch die rechte V. jugularis wurde ein aus PVC-Schlauch selbsthergestellter Ballonkatheter mit folgenden Maßen eingeführt: Innendurchmesser: 3,5; 4,5 oder 5,5 mm. Länge: 25 - 35 cm. Zum Aufblasen des aus dünnem Gummiüberzug bestehenden Ballons an der Katheterspitze war in die Katheter ein PVC-Schlauch mit 1 mm Außendurchmesser eingeklebt. Diese Katheter hatten gegenüber handelsüblichen Rüschi-Blasen-kathetern, die ich anfangs benutzte, eine wesentlich geringere Wanddicke und damit einen geringeren hämodynamischen Widerstand.

Unter Fingerkontrolle durch die eröffnete Thoraxwand wurde die Katheterspitze bis in den Sinus coronarius dicht caudo-ventral neben dem Eingang der V. cava caudalis eingebracht. Dazu wurde die Katheterspitze zunächst bis in die V. cava caudalis vorgeschoben; dann wurde der Katheter bis an die Einmündung der V. cava caudalis in den Vorhof zurückgezogen und nun unter leichtem Druck der Finger nach medio-ventral ca. 2 cm wieder vorgeschoben, wobei die Katheterspitze in den Sinus coronarius glitt. Durch Aufblasen des Ballons, dessen Ausdehnung durch die Sinuswand digital kontrolliert werden konnte, wurde die Katheterspitze im Sinus fixiert, so daß das Sinusblut durch den Katheter abfloß.

Das Ende des Katheters war mit der jeweiligen Stromuhr verbunden, nach deren Passage das Sinusblut über die linke V. jugularis in den Körper zurückgeleitet wurde. Ein Schema der gesamten Versuchsanordnung ist in Abb. 6 wiedergegeben.

Sofort nach Katheterisierung des Sinus coronarius erhielten die Tiere zur Blutgerinnungshemmung 1 mg/kg Vetren^(R) (5 mg/ml) und 10 mg/kg Polyäthensulfosaures Natrium (50 mg/ml) intravenös injiziert.

Bei den Untersuchungen mit der Thermistorenstromuhr wurde nach ca. 3 Stunden nochmals die Hälfte der genannten Dosen Vetren^(R) und Polyäthen gegeben, da sonst die Ge-

fahr der Koagulabildung an der geheizten Thermistorenspitze zu groß war.

HARRISON, FRIEDMANN und RESNIK (1936), die bei uneröffnetem Brustkorb den Sinus coronarius katheterisierten, geben als Kriterien für eine einwandfreie Lage des Katheters im Sinus an:

1. Das fließende Blut muß deutliche systolische Pulsationen zeigen.
2. Die Farbe des aus dem Katheter fließendem Blutes muß deutlich dunkler sein als die von gemischtem venösen Blut.
3. Leichte Rotation des Katheters darf ihn nicht aus seiner Lage bringen.

Da ich mit eröffnetem Brustkorb arbeitete, konnte ich die richtige Lage des Katheters zusätzlich noch durch Fingerkontrolle beurteilen: Der Katheter mußte deutlich durch das Epikard zu spüren sein, wie er im Sulcus coronarius ein Stück um das Herz herumzog. Landete der Katheter in der Kammer, so war er nicht mehr zu palpieren.

Über eine in die V. cephalica antebrachii eingebundene Kanüle erhielten die Hunde über die gesamte Versuchsdauer eine Dauerinfusion einer 10%igen Invertzuckerlösung, etwa 100 ml/ Stunde zur Vermeidung einer Hungeracidose und Bluteindickung.

Die bei jedem Versuch mit der Thermistorenstromuhr notwendigen Eichungen wurden mit dem Atlas-Automatik-Infusionsgerät 8009 durchgeführt, indem dieses Gerät in der von FELIX (1960) beschriebenen Anordnung benutzt wurde. Das Blut wurde dabei mit 4 verschiedenen Stromstärken aus dem Sinus coronarius an der Thermistorenspitze vorbei gesaugt und anschließend wieder in die linke V. jugularis reinfundiert. Damit ergaben sich 4 Eichpunkte, durch die für die Auswertung die in den Voruntersuchungen erstellte Eichkurve gelegt werden konnte. Der gesamte Eichvorgang dauerte ca. 30 Sekunden. Es ließen sich aber maximal nur Stromstärken einstellen, die unter dem zum Zeitpunkt der Eichung herrschenden mittleren Durchfluß lagen. Da es während der Diastole zu einem kurzfristigen Stillstand des Coronarausflusses kommt [KANZOW (1956)], wird bei hohen Absauggeschwindigkeiten offenbar die Wand des Sinus mit angesaugt und ein ausreichender Blutaustritt unmöglich.

Versuche, mit Hilfe eines Kurzschlusses von der linken

V. jugularis zum Eingang der Stromuhr mit höheren Stromstärken eichen zu können, waren unbefriedigend, da offensichtlich Temperaturunterschiede zwischen Coronar- und Körpervenenblut bestehen, die die Eichkurve verfälschen.

Coronarsinusausfluß und Blutdruck wurden auf einem 12-Kanal Hellige Ultra-Violett Lichtpunktschreiber ("Helcograph") oder auf einem 4-kanaligen mechanischen Direktschreiber ("Multi-scriptor") von Hellige registriert. In verschiedenen Versuchen wurde zusätzlich die II. Ableitung des EKG zur Bestimmung der Herzfrequenz mittels Auszählen der R-Zacke aufgezeichnet.

Die Injektion der blutgerinnungshemmenden Vetren^(R)- und Heparinoid-Lösung und der Anschluß der Stromuhren erfolgte ca. 90 min nach Beendigung der Präparationen, um eine genügende Verschorfung und Blutgerinnung in den Operationsgebieten zu erzielen und stärkere Blutungen zu vermeiden. Nach Anschluß der Stromuhren und Registriergeräte wurden die Versuchssubstanzen injiziert, sobald ein ausreichender steady-state zu erkennen war.

b) Versuchsplan

Mit dieser Methodik wurden in 3 verschiedenen Versuchsreihen die mit beiden Stromuhren erzielten Ergebnisse miteinander verglichen.

In der 1. Versuchsreihe wurden verschiedene Substanzen mit jeder Stromuhr an verschiedenen Hunden auf ihre coronardurchflußsteigernde Wirkung untersucht.

In der 2. Versuchsreihe waren beide Stromuhren am gleichen Versuchstier parallel-geschaltet, um wechselweise mit der einen oder anderen Uhr den Coronarausfluß registrieren zu können. Dadurch sollte ein durch den Strömungswiderstand bei der Uhren bedingter Unterschied erfaßt werden.

In der 3. Versuchsreihe waren beide Uhren am gleichen Tier hintereinander-geschaltet, so daß von beiden das gleiche Stromvolumen gemessen wurde. Dadurch war der Einfluß des unterschiedlichen Strömungswiderstandes der beiden Stromuhren auf die Durchblutungsmessung ausgeschaltet.

In dieser Serie sollte vor allem auch der Einfluß der Temperatur des Sinusblutes auf die Messung mit der Thermistorenstromuhr geprüft werden.

c) Auswertung

Von den kontinuierlich registrierten Durchflußwerten wurde der Ausgangswert kurz vor der Applikation aus den Kurven in ml/min errechnet. Die weiteren Meßwerte wurden kurz nach Injektionsende beim Höhepunkt der Wirkung, weiterhin nach 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 100 und 120 min nach Injektionsende gewonnen. Von den Meßwerten wurden graphische Darstellungen und tabellarische Zusammenstellungen angefertigt. Hierfür wurden sowohl die Absolutzahlen in ml/min als auch Prozentzahlen verwendet, indem die Differenz zum Ausgangswert in Prozent umgerechnet wurde. Die graphischen Darstellungen wurden als Zeit-Wirkungskurven wiedergegeben, indem auf der Ordinate die Absolutzahlen in ml/min oder die prozentuale Durchflußsteigerung und auf der Abszisse die Auswertungszeiten in min aufgetragen wurden. In allen Abb. wurden die mit der Blasenstromuhr erhaltenen Ergebnisse durchgezogen, die mit der Thermistorenstromuhr erhaltenen gestrichelt gezeichnet (z.B. Abb.7). Als Dauer des Durchblutungsanstiegs wurde der Zeitpunkt gewählt, nach dem die Ausgangsdurchblutung wieder erreicht war.

In der 1. Versuchsreihe (s.u.) wurden aus den Ergebnissen, die an verschiedenen Hunden unter den gleichen äußeren Versuchsbedingungen bei gleicher Substanz und Dosierung gewonnen waren, Mittelwertskurven gezeichnet (arithmetische Mittelwerte; Abb. 7 - 10).

d) Verwendete Substanzen und Dosierung

Folgende Substanzen wurden von mir getestet:

Theophyllin - Die Substanz wurde in äquimolaren Mengen NaOH gelöst und mit Aqua bidest zu einer 4%igen Lösung aufgefüllt. Durch vorsichtiges Rücktitrieren mit konzentrierter Salzsäure wurde ein pH von ca. 8 eingestellt.

Dosierung in meinen Versuchen: 25 mg/kg iv.

3-(β -Diaethylamino-aethyl)-4-methyl-7-carbäthoxymethoxy-2-oxo-(1,2-chromen)-hydrochlorid;
Intensain^(R)-Hersteller: Cassella-Riedel Pharma GmbH.
Die Substanz lag in Packungen mit 25 Ampullen zu 40 mg Trockensubstanz + 25 Ampullen aqua bidest zur Lösung vor.
Dosierung: 2 mg/kg iv.

α -Isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl)- β -aminopropyl]-3,4-dimethoxyphenylacetoneitril;
Isoptin^(R)-Hersteller: Knoll AG. Verwendet wurden Packungen mit 25 Ampullen zu 2,2 ml = 5 mg
Dosierung: 0,2 mg/kg iv.

2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)-pyrimidin;
Persantin^(R)-Hersteller: Dr. Karl Thomae GmbH. Es wurden Packungen mit 25 Ampullen zu 2 ml = 10 mg verwendet.
Dosierung: 1 mg/kg iv.

N,N'-Dimethyl-N,N'-bis-[3,(3',4',5'-trimethoxybenzoxy)-propyl]-äthylendiamin;
Ustimon^(R)-Hersteller: Österreichische Stickstoffwerke. Verwendet wurden Packungen mit 25 Ampullen zu 2 ml = 10 mg, gelöst in 20%igem Propylenglycol.
Dosierung: 1 mg/kg iv.

Nukleosidextrakt aus Warmblüterorganen;
Lacarnol^(R)-Hersteller: Farbwerke Hoechst AG. Lacarnol^(R) wurde in Packungen zu 5 Ampullen mit 1 ml, entsprechend 3 mg Adenosin, verwendet.
Dosierung: 3 mg/Tier iv. oder 0,2 mg/kg iv.

Die Injektionsgeschwindigkeit betrug bei allen Substanzen 2 min, unabhängig von der Konzentration und dem Tiergewicht. Lediglich Lacarnol wurde als Stoßinjektion gegeben.

Die übrigen zur Narkose und weiteren Versuchsanordnung dienenden Substanzen waren folgende:

Cloventhixol - Ciatyl^(R)-Hersteller: Troponwerke, Dinklage & Co. Verwendet wurden Ampullen zu 1 ml = 25 mg.

Pentobarbital - Aus der Substanz wurde eine Lösung mit 50 mg/ml in aqua dest. hergestellt.

Succinylcholinchlorid - Succinyl-HAF-forte^(R)-Hersteller: Ethicon GmbH. Verwendet wurden Packungen mit 10 Fläschchen zu 10 ml = 500 mg.

Heparin - Vetren^(R)-Hersteller: Chemische Fabrik Promonta GmbH. Aus der Substanz wurde eine Lösung mit 5 mg/ml hergestellt.

Polyaethensulfosaures Natrium - Hersteller: Farbwerke Hoechst AG. Die Substanz wurde in aqua dest. gelöst, 50 mg/ml.

Polyaethen wurde mir dankenswerterweise von den Farbwerken Hoechst zur Verfügung gestellt.

Invertzucker - Trafulon^(R)-Hersteller: Bakteriologisches
Institut Dr. Rentschler & Co. Von der 50 %-
igen Lösung in 500 ml-Flaschen wurden 10 %-
ige Lösungen hergestellt.

2. Spezieller Teil

Erste Versuchsreihe

Mit dieser Versuchsreihe sollte zunächst grundsätzlich geklärt werden, ob bei dieser Methodik mit den beiden Stromuhren Coronardurchflußmessungen möglich sind und ob hierbei schon Unterschiede zwischen beiden Uhren zu Tage treten.

Es wurde mit jeder Stromuhr einzeln an insgesamt 44 Hunden die Ruhedurchblutung und der Durchblutungsanstieg aus dem Sinus coronarius nach intravenöser Gabe verschiedener im Handel befindlicher Coronardilatoren bestimmt. Die Wirkung jeder Substanz wurde mit jeder der beiden Uhren mehrmals registriert und bei der Auswertung später Mittelwerte davon gebildet.

Die von beiden Stromuhren für die Ruhedurchblutung gewonnenen Werte wurden statistisch mit dem t-Test nach STUDENT WEBER (1964) und dem parameterfreien X-Test nach VAN DER WAERDEN (1956) verglichen.

Zweite Versuchsreihe

Da die Versuche der 1. Reihe jeweils an verschiedenen Hunden durchgeführt wurden, wobei der prozentuale Anteil des Sinusblutes am Gesamt-Coronarblut sowie die Stoffwechsellage der einzelnen Versuchstiere immer verschieden sein konnten, wurden in dieser Reihe die beiden Stromuhren parallel geschaltet, um am gleichen Tier die coronardilatatorische Wirkung der gleichen Substanz messen zu können. Möglicherweise könnten bei Registrierung an ein und demselben Versuchstier Unterschiede zwischen beiden Stromuhren stärker zum Ausdruck kommen.

Für die Parallelschaltung war das Ende des Sinuskatheters mit einem Y-Schlauchstück verbunden, an dessen einem Schenkel die Blasenstromuhr, am anderen die Thermistorenstromuhr

angeschlossen wurde. In gleicher Weise wurden die Ausgänge der beiden Stromuhren über ein zweites Y-Stück mit der linken V. jugularis verbunden. Auf diese Weise war es möglich, durch Abklemmen eines Schenkels des Y-Stückes am Eingang der Stromuhren wahlweise den Durchfluß mit der einen oder der anderen Stromuhr zu registrieren.

Bei einigen Versuchen dieser Reihe war vor dem ersten Y-Stück seitenständig ein dünner PVC-Schlauch angebracht, über den der Druck am Ende des Sinuskatheters durch ein Statham-Element registriert werden konnte; insbesondere interessierten die Druckverhältnisse im Augenblick des Umschaltens.

Die für diese Fragestellung eingesetzte Versuchssubstanz sollte kurz wirken, um den zeitlichen Abstand zwischen den 2 Vergleichsinjektionen möglichst klein halten zu können. Bei längeren Abständen könnte sich wieder die Reaktionslage der Versuchstiere ändern. Es wurde daher für diese Untersuchungen Adenosin (Lacarnol^(R)) verwendet, ein durch Stoffwechselvorgänge im ischämischen Herzmuskel aus ATP entstehender Stoff, wie GERLACH und DEUTICKE (1963) nachweisen konnten. Er führt zu einer kurzen und starken Coronardilatation.

An 10 Hunden wurde im Abstand von etwa 10 Minuten 2 mal Lacarnol^(R), 0,2 mg/kg iv., gegeben. Bei 5 Hunden wurde zuerst die Wirkung mit der Blasenstromuhr und dann mit der Thermistorenstromuhr und bei anderen 5 Hunden die Wirkung in der umgekehrten Reihenfolge registriert. Die Ergebnisse in dieser Versuchsreihe wurden statistisch mit dem t-Test nach STUDENT [WEBER (1964)] und im Vorzeichentest [VAN DER WAERDEN (1956)] verglichen.

Dritte Versuchsreihe

In dieser Reihe wurden die beiden Stromuhren am gleichen Versuchstier hintereinander geschaltet und die von beiden Uhren gleichzeitig registrierten Stromstärken und deren

Änderungen miteinander verglichen.

Für die Hintereinanderschaltung war am Ende des Sinuskatheters zuerst die Thermistorenstromuhr und hinter dieser die Blasenstromuhr angeschlossen, deren Ausgang mit der linken V. jugularis verbunden war. Die durch die Blasenstromuhr registrierten Werte wurden dabei in Anlehnung an JANNSEN und Mitarb. (1957) als Bezugsgröße gewählt.

Außerdem wurde in dieser Versuchsreihe die Bluttemperatur unmittelbar vor der Thermistorenstromuhr mit Hilfe des Thermorapid mitregistriert, um den bereits eingangs erwähnten Einfluß der Bluttemperatur auf die Registrierung mit der Thermistorenstromuhr zu erfassen.

In dieser Serie wurden insgesamt 10 Versuche durchgeführt. In 6 Versuchen wurde die Wirkung von Persantin^(R) in der Dosierung 1 mg/kg iv. geprüft. Um auf die gleiche Art auch kurzfristige Änderungen der Coronardurchblutung mit beiden Uhren zu vergleichen, wurde in dieser Versuchsreihe auch 4 mal Lacarnol^(R) in der Dosierung 0,2 mg/kg iv. gegeben.

V. Ergebnisse

Erste Versuchsreihe

In Tabelle 1 a sind die mit der Blasenstromuhr, in Tabelle 1 b die mit den Thermistoren erzielten Einzelergebnisse nach Applikation der einzelnen Substanzen zusammengestellt. In

Untersuchte Pharmaka	Hund Nr.	Körper- gewicht kg	Dosis mg/kg iv.	Coronardurchblutung					Blutdruck syst./diast.	
				Ausgang ml/min	Maximum ml/min	Anstieg ml/min	Anstieg %	Dauer min	Ausgang mm/Hg	max. Änderung mm Hg
Theophyllin	1	26	25	27	75	48	178	60	200/150	-35/-80
	2	23	"	36	76	40	111	35	125/90	-45/-40
	3	19	"	40	86	46	115	10	160/120	-35/-30
	4	29	"	70	100	30	43	10	110/90	-40/-40
Intensain (R)	5	21	2	30	44	14	47	30	140/110	-20/-15
	6	15	"	29	65	36	124	45	170/140	-10/-10
Isoptin (R)	7	27	"	23	42	19	83	20	105/80	-10/-10
	8	19	0,2	18	24	6	33	5	195/150	-65/-60
Persantin (R)	9	25	"	38	69	31	81	20	115/90	-45/-40
	10	25	1	38	56	18	48	30	190/160	-5/0
	11	13,5	"	20	40	20	100	20	160/130	-30/-30
	12	25	"	34	60	26	77	30	115/100	-15/-10
	13	18	"	36	63	27	75	10	150/125	-15/-15
	14	21	"	32	43	11	34	60	110/80	-15/-10
	15	24	"	25	48	23	98	45	130/95	-30/-45
	16	28	"	40	80	40	100	30	145/125	-10/-15
	17	18	"	24	75	51	191	30	140/100	-10/-20
	18	21	"	20	55	35	175	60	85/75	-15/-20
	19	24	"	25	65	40	160	60	165/130	-20/-30
Ustimon (R)	8	19	1	16	26	10	63	40	175/140	-65/-60
	20	23	"	24	49	25	104	90	130/105	-40/-40
	21	28	"	33	77	44	133	25	85/55	-15/-5
Lacarnol (R)	22	17	3 mg/ Tier	42	70	28	67	2	105/75	-25/-25
	23	15	"	79	153	74	94	2	100/65	-15/-20
	24	28	"	40	71	31	78	2	100/70	-20/-15
	25	27	"	33	56	23	70	2	95/70	-10/-10
	26	17	"	46	92	46	100	2	145/110	-15/-20

Tabelle 1a: Zusammenstellung des in der 1. Versuchsreihe mit der Blasenstromuhr registrierten Coronarsinusausschlusses sowie des Blutdruckes vor und nach intravenöser Gabe verschiedener Pharmaka. - Die Werte wurden an verschiedenen Hunden gewonnen.

Untersuchte Pharmaka	Hund Nr.	Körpergewicht kg	Dosis mg/kg i.v.	Coronardurchblutung				Blutdruck syst./diast.	
				Ausgang ml/min	Maximum ml/min	Anstieg ml/min	Anstieg %	Dauer min	Ausgang mm Hg max. Änderung mm Hg
Theophillin	27	27	25	31	44	13	42	10	150/130 - 110/-80
	28	24	"	62	88	26	42	10	190/150 - 40/-35
	29	17	"	48	90	42	88	20	130/90 - 50/-35
	30	19	"	35	96	61	174	35	100/25 - 55/-40
Intensain (R)	30	19	2	36	58	22	61	30	105/80 - 10/-10
	31	29	"	50	78	28	56	40	140/110 0/-5
	44	31	"	71	120	49	69	45	110/80 - 10/-10
Isoptin (R)	32	18	0,2	15	20	5	33	20	195/130 - 55/-35
	44	31	"	71	118	47	66	5	100/65 - 20/-15
Persantin (R)	27	27	1	30	40	10	33	20	140/110 0/-10
	28	24	"	65	110	45	69	10	160/135 - 10/-15
	33	28	"	30	78	48	160	45	165/140 - 45/-30
	34	18	"	38	76	38	100	45	150/135 - 30/-30
	35	21	"	25	40	15	30	30	70/50 - 25/-20
	36	24	"	90	190	100	111	100	140/115 - 20/-15
	37	17	"	22	67	45	204	30	140/110 - 30/-30
	[38	20	0,5	33	75	42	127	40	140/110 - 10/-10]
Ustimon (R)	39	22	1	67	129	62	93	30	150/120 - 20/-40
	40	20	"	43	60	17	40	60	175/140 - 70/-70
	41	26	"	52	110	58	106	90	150/95 - 35/-20
Lacarnol (R)	36	24	3 mg/Tier	80	138	58	72	2	65/50 - 20/-15
	37	17	"	24	45	21	67	2	150/130 - 10/-15
	38	20	"	38	80	42	110	2	140/100 - 20/-20
	42	21	"	53	105	52	98	2	180/130 - 45/-35
	43	20	"	34	66	32	94	2	140/110 0/0

Tabelle 1b: Zusammenstellung des in der 1. Versuchsreihe mit der Thermistorenstromuhr registrierten Coronarsinusausflusses sowie des Blutdruckes vor und nach intravenöser Gabe verschiedener Pharmaka.- Die Werte wurden an verschiedenen Hunden gewonnen.

Untersuchte Pharmaka		Anzahl der Versuche	Ausgang ml/min	Maximum ml/min	Anstieg ml/min	Anstieg %	Dauer min
Theophyllin 25 mg/kg iv.	Bl	4	43,3	84,3	41,0	95	28,8
	Th	4	44,0	79,5	35,5	81	18,8
Intensain(R) 2 mg/kg iv.	Bl	3	27,3	50,3	23,0	84	31,7
	Th	3	52,3	85,3	33,0	63	38,3
Persantin(R) 1 mg/kg iv.	Bl	10	29,4	58,5	29,1	99	37,5
	Th	7	42,8	85,8	43,0	100	40,0
Ustimon(R) 1 mg/kg iv.	Bl	3	24,3	50,6	26,3	108	51,7
	Th	3	54,0	99,7	45,7	85	60
Lacarnol(R) 3 mg/Tier iv.	Bl	5	48,0	88,4	40,4	84	2
	Th	5	45,8	86,8	41,0	89	2

Tabelle 2: Arithmetische Mittelwerte der in den Tabellen 1a und 1b zusammengestellten Ergebnisse der Registrierung der Coronardurchblutung mit Blasenstromuhr (Bl) und Thermistorenstromuhr (Th) an verschiedenen Hunden.
(Hund Nr. 38 wurde nicht verwertet).

Untersuchte Pharmaka	Hund Nr.	Ausgang	Minuten nach Applikation									
			0	5	10	20	30	45	60	75	90	100
Theophyllin 25 mg/kg iv.	1	27	75	67	60	51	48	45	35	30		
	2	36	76	64	47	50	40	35				
	3	40	86	52	40							
	4	70	100	80	70							
Intensain (R) 2 mg/kg iv.	5	30	30	44	34	39	30					
	6	29	29	65	60	54	41	29				
	7	23	22	38	42	23						
Isoptin (R) 0,2 mg/kg iv	8	18	24	18								
	9	38	69	64	59	41	38					
Persantin (R) 1 mg/kg iv.	10	38	56	56	50	42	38					
	11	20	40	26	26	20	42					
	12	34	60	58	43	43	34					
	13	36	63	45	36							
	14	32	43	42	41	41	40	35	32			
	15	25	48	40	35	30	28	26				
	16	40	80	75	40	50	40					
	17	24	20	70	48	30	24	25	20			
	18	20	55	48	43	43	55	30	25			
	19	25	65	45	45	45	38					
Ustimon (R) 1 mg/kg iv.	8	16	26	23	21	20	19	16	33	28	24	
	20	24	47	49	47	48	45	40				
	21	33	77	61	52	37	33					

Tabelle 3a: Einzelwerte der Änderungen der Coronardurchblutung in ml/min aus Tabelle 1a, registriert mit der Blasenstromuhr.

Untersuchte Pharmaka	Hund- Nr.	Ausgang	Minuten nach Applikation									
			0	5	10	20	30	45	60	75	90	100
Theophyllin 25 mg/kg iv.	27	31	44	32	31							
	28	62	88	62								
	29	48	90	77	63	49	48					
	30	35	96	66	47	41	37	35				
Intensain (R) 2 mg/kg iv.	30	36	48	58	50	42	36					
	31	50	52	78	73	60	55	50				
	44	71	86	115	120	98	78	71				
Isoptin (R) 0,2 mg/kg iv.	32	15	20	17	16	16	15					
	44	71	118	71								
Persantin (R) 1 mg/kg iv. [0,5]	27	30	40	40	36	30						
	28	65	110	93	64	65						
	33	30	78	60	52	42	35	30				
	34	38	56	76	65	50	40	38				
	35	25	40	35	35	30	25					
	36	90	190	152	123	123	128	123	120	110	108	95
	37	22	67	60	40	25	22					
	[38]	33	75	68	55	44	39	33]				
Ustimon (R) 1 mg/kg iv.	39	67	129	115	98	82	68	67				
	40	43	55	60	60	60	57	50	43			
	41	52	108	110	108	95	78	65	62	55	52	

Tabelle 3b: Einzelwerte der Änderungen der Coronardurchblutung in ml/min aus Tabelle 1b, registriert mit der Thermistorenstromuhr.

Untersuchte Pharmaka		Anzahl der Versuche	Ausgang	Minuten nach Applikation									
				0	5	10	20	30	45	60	75	90	100
Theophyllin 25 mg/kg iv.	Bl ml/min %	4	43,3	84,3 95	65,7 51	54,2 25	52,8 22	49,5 14	47,5 10	45,0 4	43,7 0,5		
	Th ml/min %	4	44,0	79,5 81	59,3 35	50,8 16	45,8 4	44,5 1	44,0 0				
Intensain (R) 2 mg/kg iv.	Bl ml/min %	3	27,3	30,3 11	49,0 80	45,3 66	38,7 44	31,3 15	27,3 0				
	Th ml/min %	3	52,3	62,0 19	83,7 60	81,0 55	66,7 28	56,3 8	52,3 0				
Persantin (R) 1mg/kg iv.	Bl ml/min %	10	29,4	58,5 99	50,5 72	43,7 49	38,0 29	33,3 13	30,8 5	29,5 0			
	Th ml/min %	7	42,8	82,9 94	73,7 72	59,3 39	52,2 22	49,3 15	47,5 11	47,2 10	45,7 7	45,4 6	43,6 2
Ustimon (R) 1 mg/kg iv.	Bl ml/min %	3	24,3	50,0 106	44,3 83	40,0 65	35,0 44	32,3 33	29,7 22	26,3 8	25,7 6	24,3 0	
	Th ml/min %	3	54,0	97,3 80	95,0 76	88,7 64	79,0 46	67,7 26	60,7 12	57,3 6	55,0 2	54,0 0	

Tabelle 4: Arithmetische Mittelwerte und mittlerer prozentualer Anstieg der in den Tabellen 3a und 3b zusammengestellten Änderungen der Coronardurchblutung.
Bl = registriert mit der Blasenstromuhr
Th = registriert mit Thermistoren

Tabelle 2 sind die Mittelwerte aus diesen Einzelbefunden wiedergegeben. Für die Coronardurchfluß- und Blutdruckänderungen sind in diesen Tabellen nur die Maximalwerte angegeben. In Tabelle 3 a und 3 b sind alle Einzelmeßwerte für die Coronardurchblutung aufgeführt. Die Mittelwerte in ml/min und in Prozent der Ausgangsdurchblutung sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

In den Abbildungen 7 - 10 sind die diesen Tabellen entsprechenden Kurven der Mittelwerte dargestellt. Der Zeitpunkt 0 bedeutet das Ende der 2 Minuten dauernden intravenösen Applikation. Um die großen Unterschiede und die Streuung der den Mittelwertkurven zu Grunde liegenden Einzelergebnisse nicht nur zahlenmäßig in den Tabellen sondern auch optisch zu veranschaulichen, sind in Abb. 9 a und 9 b die mit Persantin gewonnenen Einzelergebnisse graphisch dargestellt.

a) Theophyllin

Durch Theophyllin, in der Dosierung 25 mg/kg iv., wird eine Coronardilatation erzeugt, die beide Stromuhren absolut und relativ in fast gleicher Stärke wiedergeben (Abb. 7). Die etwas längere mittlere Wirkungsdauer bei Registrierung mit der Blasenstromuhr ist durch Versuch Nr. 1 (Tabelle 3 a) bedingt, während in den übrigen 3 Versuchen ähnlich wie bei den Hunden mit Thermistoren nach 10 bzw. 45 Minuten wieder die Ausgangsdurchblutung erreicht ist.

b) Intensain^(R)

Intensain^(R), in der Dosierung 2 mg/kg iv., zeigt den im Gegensatz zu den übrigen Coronardilatoren charakteristischen langsameren Wirkungseintritt (Abb. 8), dessen Maximum erst 5 - 10 Minuten nach Applikation erreicht ist. Hier liegen die mittlere Ausgangsdurchblutung etwa 25 ml/min, der absolute Durchblutungsanstieg bei Messung mit Thermistoren etwa 10 ml/min höher als bei Registrierung mit der Blasenstromuhr, die relative Durchblutungszunahme dagegen ist bei der Blasenstromuhr etwas höher (20 %), die Wirkungsdauer mit 45 Minuten bei beiden gleich.

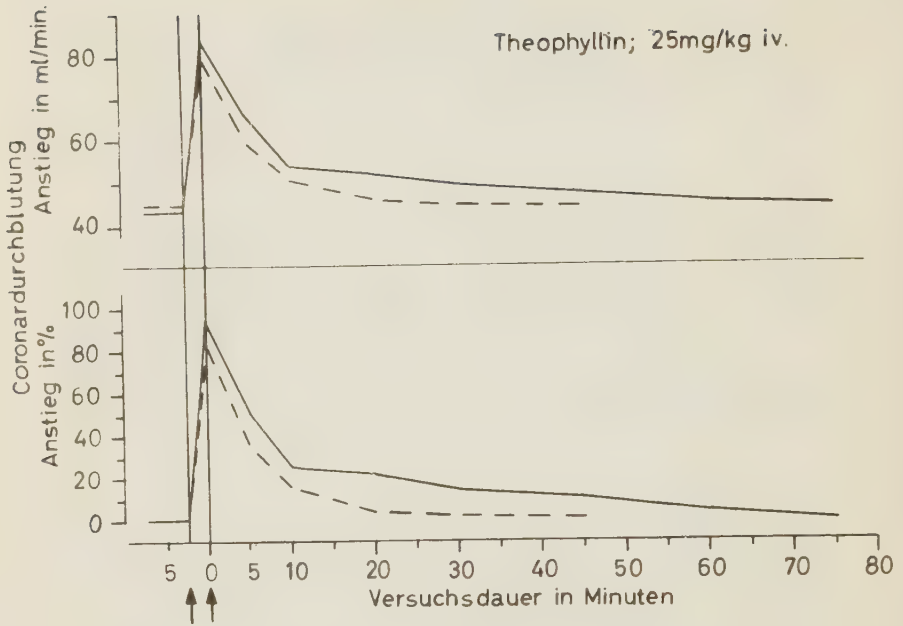


Abbildung 7: Coronarsinusausfluß beim Hund unter der Wirkung von Theophyllin, 25 mg/kg iv.; Applikation zwischen den beiden Pfeilen.

- registriert mit der Blasenstromuhr, Mittelwerte aus 4 Einzelversuchen.
- - - registriert mit der Thermistorenstromuhr, Mittelwerte aus 4 Einzelversuchen.

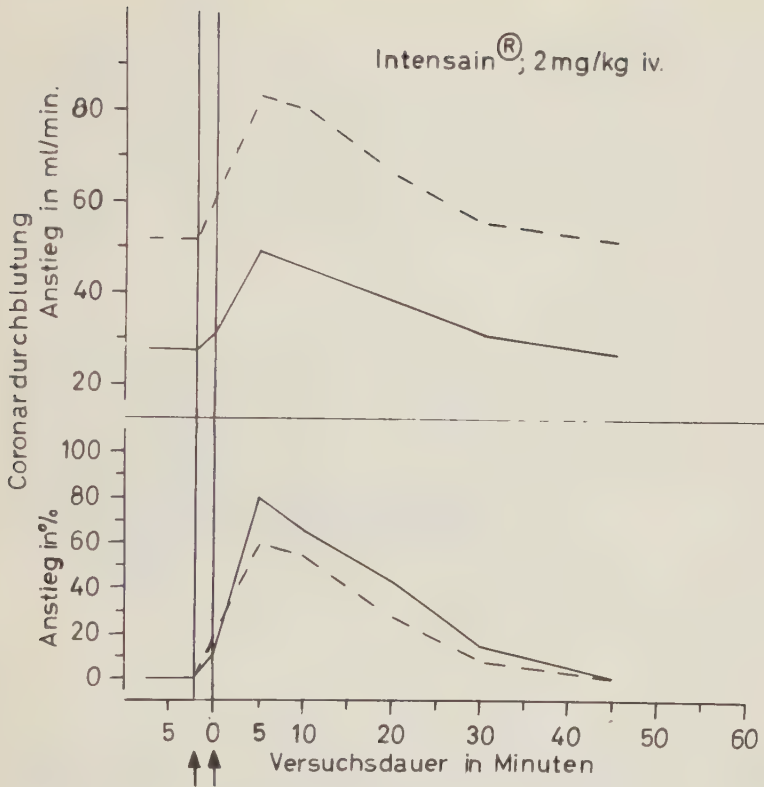


Abbildung 8: Coronarsinusausfluß beim Hund unter der Wirkung von Intensain^(R), 2 mg/kg iv.; Applikation zwischen den beiden Pfeilen

— registriert mit der Blasenstromuhr, Mittelwerte aus 3 Einzelversuchen

- - - registriert mit der Thermistorenstromuhr, Mittelwerte aus 3 Einzelversuchen

c) Isoptin^(R)

Die coronardilatierende Wirkung von Isoptin^(R), in der Dosis 0,2 mg/kg iv., wurde mit jeder Stromuhr nur 2 mal registriert. Ein Vergleich ist schwer durchzuführen, da die Wirkung auf den Coronarkreislauf sehr unterschiedlich und teilweise recht wenig ausgeprägt war. Beide Stromuhren zeigten einmal eine ganz flüchtige, nur 3 Minuten dauernde Wirkung und einmal eine ca. 15 Minuten dauernde Wirkung an (Tab. 3 a und 3 b).

d) Persantin^(R)

Bei Persantin^(R) zeigt sich wie bei Intensain^(R), daß mit Thermistoren eine höhere Ausgangsdurchblutung und ein größerer Durchblutungsanstieg (ca. 10 ml/min) gemessen wurde, der prozentuale Anstieg der Durchblutungszunahme praktisch aber keinen Unterschied erkennen läßt (Abb. 9 a und 9 b). Die offensichtlich längere Wirkungsdauer der Thermistorenmittelwertkurve mit über 100 Minuten gegenüber 60 Minuten bei der Blasenstromuhr ist auf Versuch Nr. 36 zurückzuführen, in dem alleine eine über 100 Minuten andauernde Wirkung registriert wurde (Tab. 3 b).

e) Ustimon^(R)

Die Ergebnisse, die nach Applikation von 1 mg/kg iv. Ustimon^(R) erhalten wurden, lassen erkennen, daß hier die mittlere Ausgangsdurchblutung bei Messung mit Thermistoren mehr als doppelt so hoch liegt wie bei Registrierung mit der Blasenstromuhr (Abb. 10). Ebenso ist der absolute Durchblutungsanstieg im Mittel mit ca. 20 ml/min Unterschied etwas höher (Tab. 2). Relativ gesehen zeigt dagegen die Blasenstromuhr etwas höhere Werte (26 %, Tab. 4), die Wirkungsdauer ist mit 90 Minuten gleich lang.

f) Lacarnol^(R)

Bei jeweils 5 Applikationen von Lacarnol^(R), in der Dosis 3 mg/Tier iv., zeigt sich bei beiden Stromuhren eine fast völlige Übereinstimmung der Mittelwerte hinsichtlich Aus-

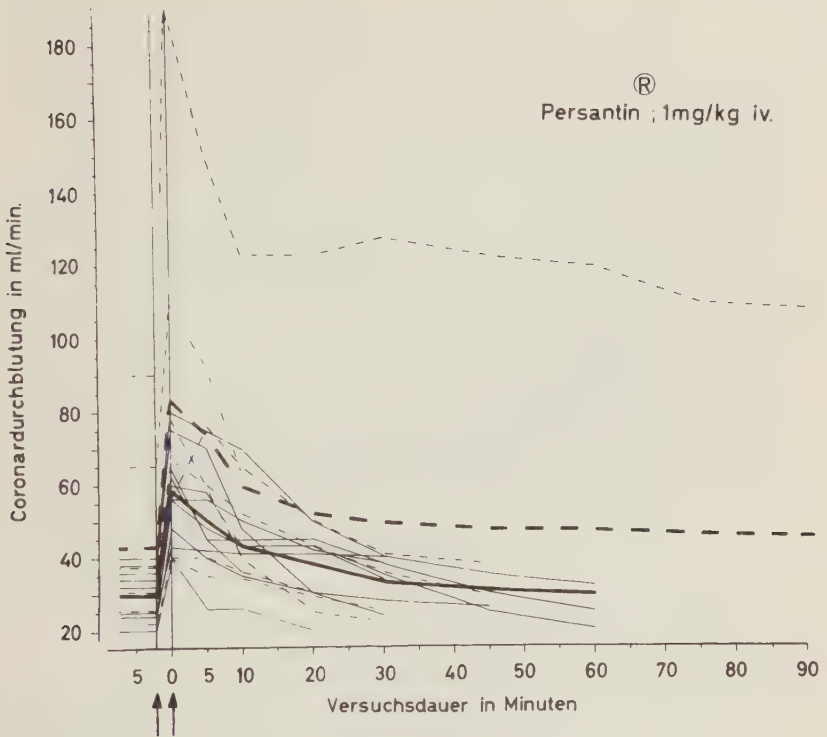


Abbildung 9 a: Anstieg des Coronarsinusausschlusses beim Hund in ml/min unter der Wirkung von Persantin^(R), 1 mg/kg iv.; Applikation zwischen den beiden Pfeilen

- registriert mit der Blasenstromuhr, 10 Einzelversuche und Mittelwertkurve
- - - registriert mit der Thermistorenstromuhr, 7 Einzelversuche und Mittelwertkurve

Einzelversuche: dünn gezeichnet
Mittelwertkurve: verdickt gezeichnet

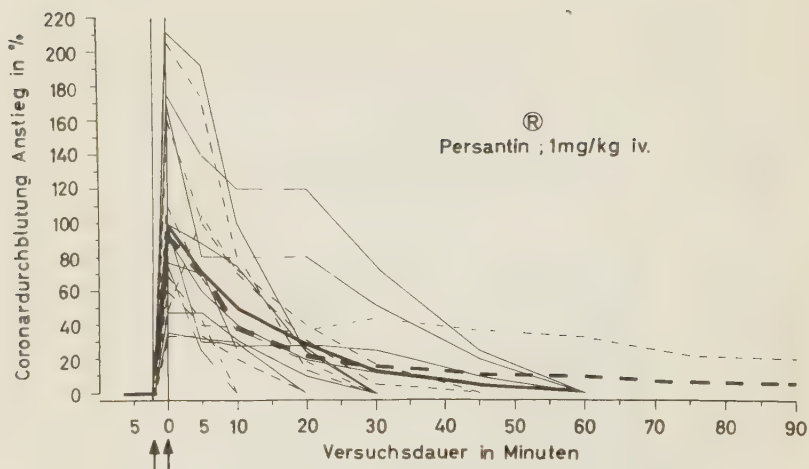


Abbildung 9 b: Prozentualer Anstieg des Coronarsinusausschlusses beim Hund unter der Wirkung von Persantin^(R), 1 mg/kg iv.; Applikation zwischen den beiden Pfeilen.

— registriert mit der Blasenstromuhr, 10 Einzelversuche und Mittelwertkurve

----- registriert mit der Thermistorenstromuhr, 7 Einzelversuche und Mittelwertkurve

Einzelversuche : dünn gezeichnet

Mittelwertkurve: verdickt gezeichnet

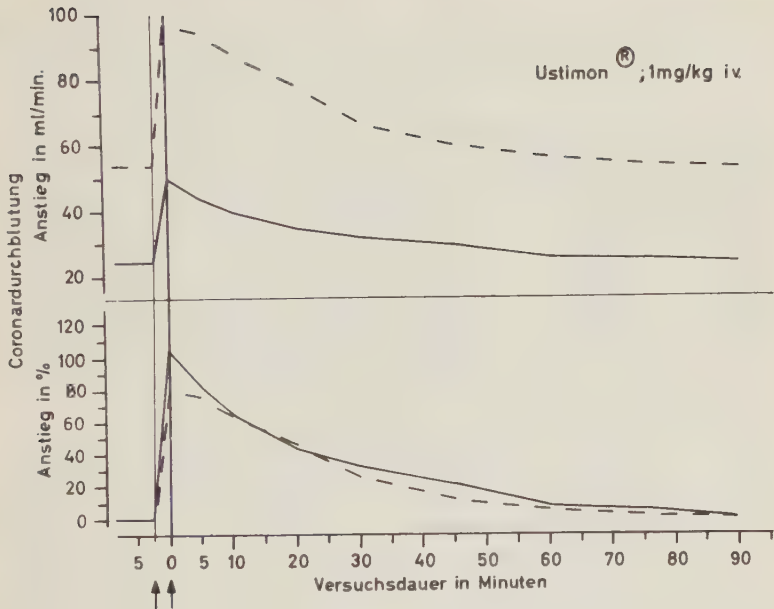


Abbildung 10: Coronarsinusausfluß beim Hund unter der Wirkung von Ustimon^(R), 1 mg/kg iv.; Applikation zwischen den beiden Pfeilen.

— registriert mit der Blasenstromuhr, Mittelwerte aus 3 Einzelversuchen.

- - - registriert mit der Thermistorenstromuhr, Mittelwerte aus 3 Einzelversuchen.

gangsdurchblutung, Maximalanstieg und Dauer (Tab. 2).

Wie aus den Tabellen 1 a und 1 b weiter zu sehen ist, ist die Blutdruckwirkung der untersuchten Substanzen in den entsprechenden Versuchen gleichartig, die Art der verwendeten Stromuhr hat also keinen Einfluß auf diese Kreislaufgröße.

Thermistoren- und Blasenstromuhr zeigen demnach in dieser Versuchsreihe in q u a l i t ä t i v e r Hinsicht eine gute Übereinstimmung bei der Registrierung des Durchflußanstieges. Bei Intensain^(R), Persantin^(R) und Ustimon^(R) war jedoch q u a n t i t ä t i v die absolute Durchflußsteigerung in ml/min bei der Thermistorenstromuhr etwas höher. Dies kommt prozentual nicht zum Ausdruck, dadurch bedingt, daß die Ausgangsdurchblutung bei Messung mit Thermistoren in den meisten Fällen höher als mit der Blasenstromuhr war.

Bei den 27 Versuchen mit der Blasenstromuhr (Tab. 1 a) beträgt im Mittel der Sinusdurchfluß vor der Substanzapplikation (= Ausgangsdurchblutung) 34 ml/min, bei den 25 Versuchen mit der Thermistorenstromuhr (Tab. 1 b) im Mittel 45,7 ml/min. Der registrierte Durchfluß liegt also bei der Thermistorenstromuhr um ca. 34 % höher. Bei einem statistischen Vergleich dieser Mittelwerte mit dem t-Test nach STUDENT und dem parameterfreien X-Test nach VAN DER WAERDEN ergab sich in beiden Fällen eine Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$.

Da die zu vergleichenden Einzelwerte jeweils an verschiedenen Versuchstieren gewonnen waren, handelt es sich um 2 an unabhängigen Stichproben gewonnene Mittelwerte. Der t-Test wurde also so durchgeführt, wie es beim Vergleich zweier unabhängiger Durchschnitte erforderlich ist. Es errechnete sich ein F-Wert von 1,93, der einem P-Wert über 5 % entspricht. Die Varianzen sind also nicht überzufällig verschieden, so daß die Schärfre des t-Testes in dieser Hinsicht keine Einschränkung erfährt. Der t-Wert errechnete sich mit 2,47, das entspricht bei 60 Freiheitsgraden einer Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 1 und 2 %.

Bei dem parameterfreien X-Test errechnete sich ein X-Wert von 7,05. Hier liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 2 und 5 %.

Nach beiden Testen ist demnach der Unterschied zwischen

den Ruhedurchblutungswerten von Blasen- und Thermistorenstromuhr statistisch gesichert.

Um einen Anhaltspunkt über die Größe der Durchflußsteigerung zu erhalten, wurden außerdem die Differenzen zwischen maximalem Anstieg und Ausgangswert (Tab. 1 a, 1 b) unabhängig von der applizierten Substanz und Dosis zusammengefaßt und die Mittelwerte für Thermistoren- und Blasenstromuhr berechnet. Hierbei ergab sich für die Blasenstromuhr ein mittlerer Anstieg von 31,2 ml/min, für die Thermistorenstromuhr von 36,3 ml/min. Insgesamt gesehen ist also nicht nur die Ruhedurchblutung sondern auch der Durchblutungsanstieg bei der Thermistorenstromuhr etwas höher. Der Unterschied im Durchblutungsanstieg ist jedoch zahlenmäßig so gering, daß ein statistischer Vergleich nicht durchgeführt wurde.

Es sollen noch einige allgemeine Erfahrungen geschildert werden, die in dieser Versuchsreihe gemacht wurden.

Die Art der Registrierung mit beiden Stromuhren ist aus den Abbildungen 11 a und 11 b zu ersehen. Abb. 11 a stellt einen Teil der Originalkurve aus Versuch Nr. 2 (Tab. 3 a) dar. Die Enden der von der Blasenstromuhr registrierten Ordinaten sind nachträglich miteinander verbunden, um sie durch eine fortlaufende Linie besser sichtbar zu machen. Abb. 11 b gibt Vers. Nr. 19 wieder (Tab. 3 b), in dem mit Thermistoren gemessen wurde. In beiden Versuchen war Theophyllin gegeben und beide Male war etwa die gleiche Wirkung erzielt worden.

Durch die Thermistoren wird zu jedem Zeitpunkt die Stromstärke als mehr oder weniger breite Amplitude wiedergegeben (Abb. 11 b), die Blasenstromuhr zeigt eine über ein Zeitintervall (= Abstand zwischen 2 Ordinaten) gemittelte Stromstärke an (Abb. 11 a).

Bei sehr großen Stromamplituden bis zu 100 ml/min - wie sie gelegentlich vorkamen - war es u.U. etwas schwierig, bei

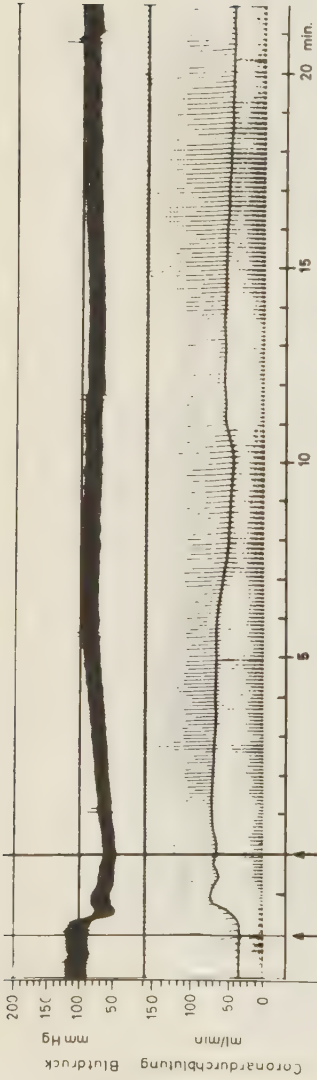


Abbildung 11a

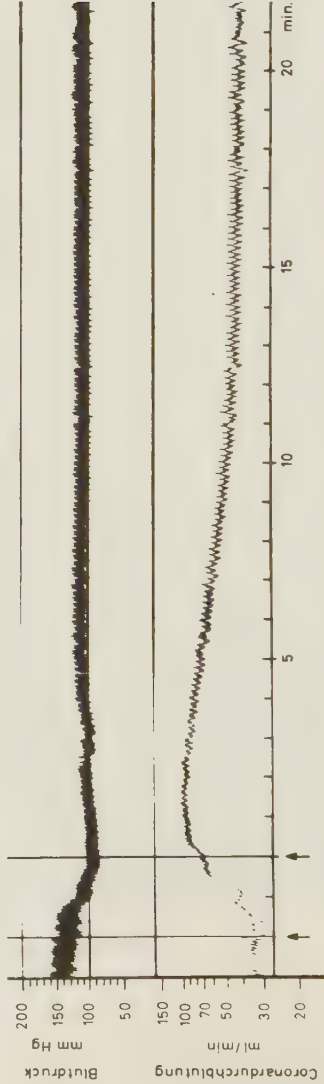


Abbildung 11b

Blutdruck (A. femoralis) und Durchblutung im Coronarsinus am narkotisierten Hund.
Zwischen den beiden Pfeilen Applikation von Theophyllin, 25 mg/kg iv.

Abbildung 11a: Originalkurve aus Vers.Nr.2 Registrierung der Coronardurchblutung
mit der Blasenstromuhr.

Abbildung 11b: Originalkurve aus Vers.Nr.19. Registrierung der Coronardurchblutung
mit Thermistoren.

der Thermistorenstromuhr den Mittelwert abzulesen, der ja in der logarithmischen Mitte der Amplitude liegt.

Ganz selten kam es zu Gerinnselbildungen an der Thermistorenspitze, was an der plötzlichen Verkleinerung der Stromamplitude und dem Absinken der geschriebenen Kurve zu erkennen war. Durch kurzfristiges Abklemmen des Katheters und Säubern des Thermistors war dies leicht zu beheben.

Auffallend war, daß bei Eichungen der Thermistoren während des gleichen Versuchs in längerem Abstand das Eichniveau sich oft veränderte, d.h., gleiche Eichlinien hatten sich nach unten oder oben verschoben (s. Besprechung).

Zweite Versuchsreihe

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe, bei der die Stromuhren parallel geschaltet waren und Adenosin gegeben wurde, sind in Tab. 5 zusammengestellt.

Infolge der kurzen Wirkungsdauer von Adenosin war eine anschauliche graphische Darstellung der Ergebnisse in Form von Zeit-Wirkungskurven nicht möglich.

Wie ersichtlich, war in 7 Versuchen der mit der Thermistorenstromuhr gemessene Durchblutungsanstieg am gleichen Tier um 10 - 55 ml/min höher als der mit der Blasenstromuhr registrierte Wert. In Versuch Nr. 51 war der Anstieg mit einer Differenz von 1 ml/min praktisch gleich, während in Versuch Nr. 50 und Nr. 54 mit der Blasenstromuhr ein um 9 bzw. 33 ml/min höherer Anstieg gemessen wurde. Da der Ausgangsdurchfluß nach dem Umschalten von einer Stromuhr auf die andere nicht gleich blieb, verhält sich der prozentuale Anstieg etwas verschieden vom absoluten Anstieg: In 5 Fällen (Vers. Nr. 45 - 49) zeigt die Thermistorenstromuhr einen um 25 - 91 % deutlich höheren prozentualen Anstieg der Durchblutung, in 4 Fällen (Vers. Nr. 50, 51, 52, 54) zeigt umgekehrt die Blasenstromuhr einen um 11 - 57 % höheren relativen Durchflußanstieg, während in Versuch Nr. 53 bei absolut höherem Anstieg der Thermistorenstromuhr der relative Anstieg bei beiden Uhren praktisch gleich ist.

Hund Nr.	Körper- gewicht kg	Blasenstromuhr				Thermistorenstromuhr				Differenz d Th-d Bl
		Ausgang ml/min	Maximum ml/min	d Bl Anstieg ml/min	Anstieg %	Ausgang ml/min	Maximum ml/min	d Th Anstieg ml/min	Anstieg %	
45	20	30	65	35	117	32	78	46	144	+ 11
46	16,5	35	46	11	31,5	38	60	22	58	+ 11
47	42,5	82	130	48	58,5	90	200	110	122	+ 62
48	31	50	100	50	100	55	160	105	191	+ 55
49	41	51	89	38	75	90	180	90	100	+ 52
50	25	40	95	55	138	39	85	46	118	- 9
51	22,5	38	75	37	97	44	82	38	86	+ 1
52	42	62	162	100	161	75	185	110	146	+ 10
53	38	60	148	88	147	72	180	108	150	+ 20
54	20	52	116	64	123	47	78	31	66	- 33
arithmetische Mittelwerte:		50,0	102,6	52,6	105	58,2	128,8	70,6	121	+ 18

Tabelle 5: Mit der Blasen- und Thermistorenstromuhr in der 2. Versuchsreihe am gleichen Hund registrierte Änderungen der Coronardurchblutung nach intravenöser Gabe von je 2 mal 0,2 mg/kg Adenosin. In den Versuchen 45 - 49 wurde die Wirkung der 2. Applikation mit der Blasenstromuhr registriert, die der 1. Applikation mit Thermistoren, in den Versuchen 50 - 54 in der umgekehrten Reihenfolge. Die Stromuhren waren parallelgeschaltet.

Der Mittelwert des Anstiegs ist bei der Thermistorenstromuhr mit 70,6 ml/min gegenüber der Blasenstromuhr mit 52,6 ml/min deutlich höher. Dem prozentualen Anstieg von 121 % bei der Thermistorenstromuhr stehen 105 % bei der Blasenstromuhr gegenüber.

Die Mittelwerte 70,6 und 52,6 wurden statistisch im t-Test und im parameterfreien Vorzeichentest für verbundene Stichproben miteinander verglichen.

Da die zu vergleichenden Einzelwerte jeweils an ein und demselben Versuchstier gewonnen waren, handelt es sich also nicht um 2 an unabhängigen Stichproben gewonnene Mittelwerte. Demzufolge wurde der t-Test rechnerisch so durchgeführt, wie es bei der paarweisen Anordnung der Meßwerte erforderlich ist. Hierbei wurden zunächst die Differenzen der an jedem Tier gewonnenen Einzelwerte gebildet. Der arithmetische Mittelwert von 18 besaß eine Streuung von ± 31 und einen mittleren Fehler ($\bar{s}_x$) von 9,58. Dem t-Wert von 1,88 entspricht eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \approx 10$ %. Die mittlere Differenz ist also nicht überzufällig gegen Null verschieden.

Im Vorzeichentest standen bei 10 Einzelbeobachtungen 8 positive 2 negativen Differenzen gegenüber. Bei 10 Einzelbeobachtungen wären jedoch für eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % mindestens 9 positive Differenzen nötig gewesen.

Demnach ergab sich mit beiden Prüfverfahren keine statistische Sicherung des Unterschieds des durch beide Stromuhren registrierten Durchblutungsanstiegs.

Der Blutdruck zeigte in allen Versuchen ungefähr das gleiche Bild, unabhängig von der Registrierung der Coronardurchblutung mit Blasenstromuhr oder Thermistoren. Gleichzeitig mit dem Durchblutungsanstieg fiel er um 10 bis 20 mm Hg ab.

Wie erwähnt, zeigten sich im Augenblick, in dem von der einen Stromuhr auf die andere umgeschaltet wurde, Unterschiede in den Ausgangstromvolumina. In Tabelle 6 sind diese Werte festgehalten. (Sie differieren etwas von den vor Adenosin-Gabe gemessenen Ausgangswerten in Tabelle 5, da zwischen Umschalten und Adenosin-Gabe ein zeitlicher Unterschied von einigen Minuten vorhanden war.)

Die Tabelle 6 zeigt, daß in den meisten Fällen ein Unterschied

Vers.Nr.	Bl. ml/min	Th. ml/min	Differenz Th-Bl ml/min
45	32	32	0
46	35	36	+ 1
47	88	100	+ 12
48	55	58	+ 3
49	55	90	+ 35
50	45	41	- 4
51	42	44	+ 2
52	65	73	+ 8
33	64	72	+ 8
54	49	48	- 1
Mittel	53,0	59,4	+ 6,4

Tabelle 6:

In der 2. Versuchsreihe registrierte Ruhedurchblutungen in ml/min, die beim Umschalten von Thermistoren- auf Blasenstromuhr (Vers. 45 - 49) und von Blasen- auf Thermistorenstromuhr (Vers. 50 - 54) gemessen wurden.

zwischen beiden Stromuhren vorhanden ist. Bei Messung mit Thermistoren wird im Augenblick des Umschaltens ein höherer Blutdurchgang gemessen. Im Durchschnitt waren es in meinen Versuchen 6,4 ml, das sind rund 11 %. Der Unterschied ist allerdings im t- und Zeichentest nicht gesichert (s. Besprechung).

In einigen dieser Versuche wurde zusätzlich noch seiteständig der Druck am Ende des Sinuskatheters mit einem Statham-Element als Mitteldruck gemessen. Beim Umschalten von der Blasen- auf die Thermistorenstromuhr oder umgekehrt zeigte sich jedesmal ein plötzlicher Sprung in der registrierten Druckkurve, dessen Höhe der aus Abb. 5 zu entnehmenden Druckdifferenz zwischen beiden Uhren sehr gut entsprach: In Vers. Nr. 46 betrug die Druckdifferenz 4,4 mm Hg bei einer Stromstärke von 35 ml/min; in Vers. Nr. 50 waren es 4,9 mm Hg bei einem Durchfluß von 45 bzw. 41 ml/min und in Vers. Nr. 54 trat bei einer Stromstärke

von 49 ml/min eine Druckdifferenz von 5,5 mm Hg auf. Der hämodynamische Widerstand war also auch im Tierversuch bei Verwendung der Thermistoren- gegenüber der Blasenstromuhr stets erheblich geringer.

Der Blutdruck und die Herzfrequenz blieben in allen Fällen nach dem Umschalten unverändert.

Dritte Versuchsreihe

Die in 6 Versuchen erhaltenen Ergebnisse bei der Registrierung der Persantin^(R)-Wirkung mit hintereinandergeschalteten Stromuhren sind in Tabelle 7 und in den Abbildungen 12 - 17 wiedergegeben. Neben den Durchflußvolumina sind die mit dem Thermo- element im Sinusblut gemessenen Temperaturen mit angegeben.

Wie eingangs erwähnt, ist es nicht möglich, die Thermistorstromuhr während eines kurzfristigen Ablaufes einer pharmakologischen Wirkung, also in unserem Falle einer Durchströmungsänderung, zu eichen, da durch das erforderliche Abklemmen des Blutstromes und starken Heraussaugens des Blutes das Versuchsergebnis zu stark verändert wird. Die Eichungen können nur vor der Substanzinjektion und/oder nach Abklingen der Wirkung vorgenommen werden. Die unter pharmakologisch unbeeinflussten Temperatur- und Strömungsverhältnissen gewonnenen Eichwerte werden dadurch auf die Meßwerte während des Ablaufes des pharmakologischen Effektes übertragen, wobei also kurzfristige stärkere Temperaturschwankungen unberücksichtigt bleiben.

In den vorliegenden Versuchen wurden die Eichungen zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Bei Versuch Nr. 55 und 56 (Tab. 7, Abb. 12 und 13) wurde die Thermistorenstromuhr am Versuchsende geeicht. Daher zeigen beide Stromuhren am Versuchsende übereinstimmende Werte. In Versuch Nr. 57 und 58 (Abb. 14 und 15) wurde eine Eichung der Thermistoren zu Beginn des Versuchs zu Grunde gelegt, darum stimmten hier die Ausgangswerte beider Stromuhren überein. In den Versuchen Nr. 59 und 60 (Abb. 16 und 17) wurde sowohl zu Beginn als auch am Versuchsende geeicht; beide Eichungen wurden berücksichtigt, so daß für die Thermistorenuhr zwei Kurven entstanden.

Die Abbildungen lassen erkennen, daß nach Persantin^(R)-Gabe in 4 von 6 Versuchen (Abb. 12, 13, 16 und 17) ein Temperaturabfall auftritt, der in Übereinstimmung mit der Ausflußsteigerung steht. Bei zwei Versuchen (Abb. 14 und 15) war ein Temperatur-

Hund Nr.	Körper- gewicht kg	Ausgang	Minuten nach Applikation										
			0	5	10	20	30	45	60	75	90	105	120
55	42	49m	78	78	73	70	60	57					
		52	88	82	72	70	61	57					
		36,5	36,3	36,3	36,3	36,3	36,5	36,4					
56	41	58	85	86	92	92	92	85	73	70	66		
		64	90	88	100	100	102	92	77	73	66		
		38,1	38,0	37,9	37,8	37,9	37,9	37,95	38,1	38,2	38,35		
57	38	44	87	81	88	70	64	52	48				
		44	80	65	72	55	57	46	39				
		37,8	37,95	38,1	38,15	38,2	38,2	38,25	38,3				
58	20	27	70	40	45	48	56	60	55		46		36
		26	55	37	39	45	55	64	66		49		41
		36,45	36,9	36,55	36,5	36,45	36,45	36,4	36,3		36,3		36,2
59	25	50	100	66	59	70	83	93	86	80	80	57	58
		50	100	65	58	71	95	105	104	104	102	65	64
		45	87	58	52	66	82	92	91	91	90	59	58
60	33	37,6	37,6	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4	37,35	37,25	37,3	37,4	37,5
		74	127	103	116	131	122	94	81	88	90	82	73
		74	135	119	137	177	165	118	104	113	117	103	85
60	33	62	107	96	110	138	128	95	86	91	94	82	73
		37,95	37,9	37,75	37,65	37,6	37,65	37,75	37,8	37,85	37,85	37,85	37,9

Tabelle 7: Durchblutungs- und Temperaturänderung des Blutes aus dem Sinus coronarius des Hundes nach Gabe von 1 mg/kg Persantin(R) i.v. mit hintereinandergeschalteten Stromröhren
 Bl = registriert mit der Blasenstromuhr
 Th E = registriert mit Thermistoren, bei Eichung am Versuchsende
 Th A = registriert mit Thermistoren, bei Eichung zu Beginn des Versuchs

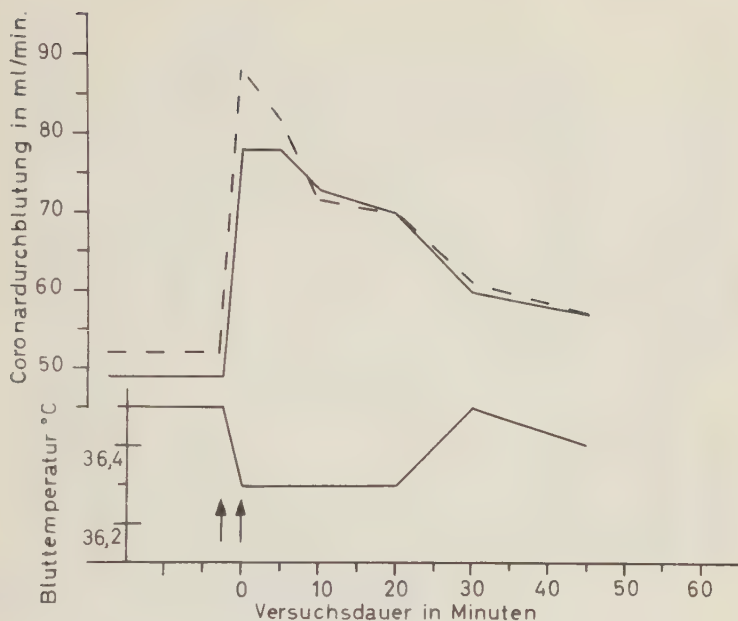


Abbildung 12: Vers. Nr. 55. Registrierung des Coronarsinusausschlusses beim Hund mit hintereinandergeschalteten Stromuhren sowie der Temperatur des Sinusblutes unter der Wirkung von Persantin(R), 1 mg/kg iv.; Applikation zwischen den beiden Pfeilen

- mit der Blasenstromuhr gemessener Durchfluß
- - - mit Thermistoren gemessener Durchfluß, Eichung am Versuchsende.

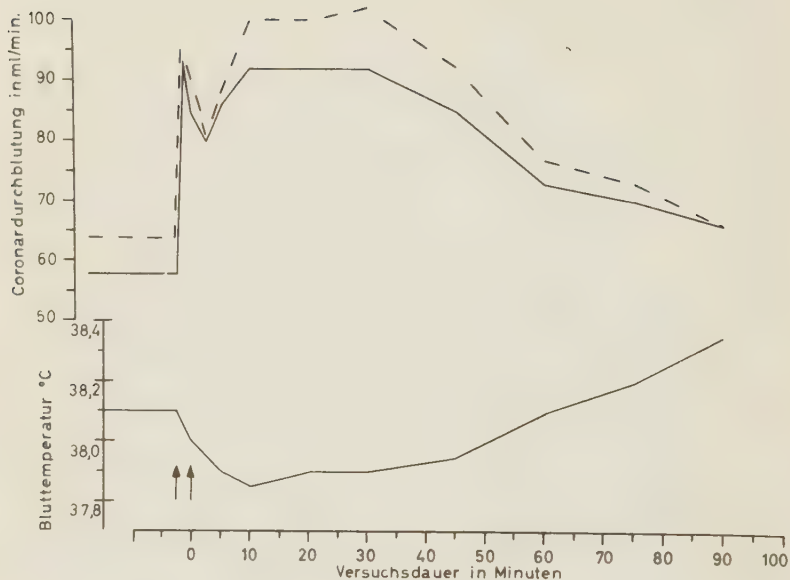


Abbildung 13: Vers. Nr. 56. Registrierung des Coronarsinusausschlusses beim Hund mit hintereinandergeschalteten Stromuhren sowie der Temperatur des Sinusblutes. Applikation von Persantin^(R), 1 mg/kg iv., zwischen den beiden Pfeilen.

- mit der Blasenstromuhr gemessener Durchfluß
- - - mit Thermistoren gemessener Durchfluß, Eichung am Versuchsende.

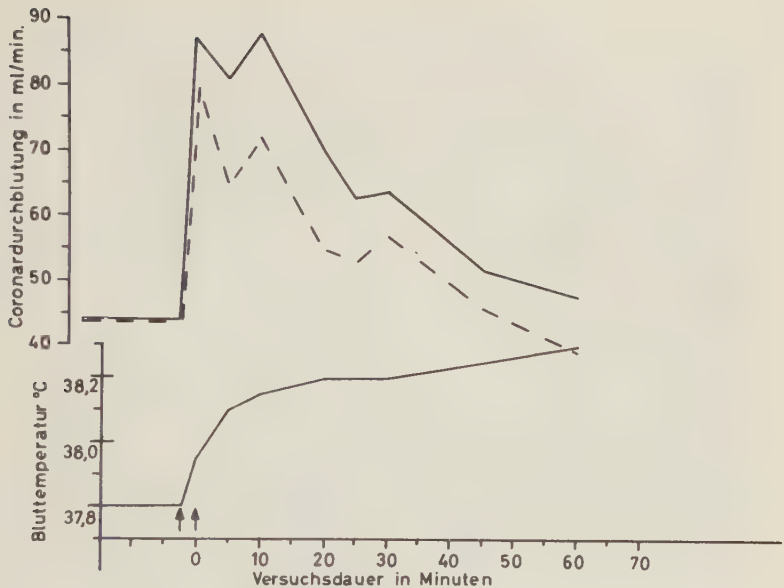


Abbildung 14: Vers. Nr. 57. Registrierung des Coroarsinusausflusses beim Hund mit hintereinandergeschalteten Stromuhren sowie der Temperatur des Sinusblutes. Applikation von Persantin^(R), 1 mg/kg iv., zwischen den beiden Pfeilen.

- mit der Blasenstromuhr gemessener Durchfluß
- - - mit Thermistoren gemessener Durchfluß, Eichung zu Beginn des Versuchs.

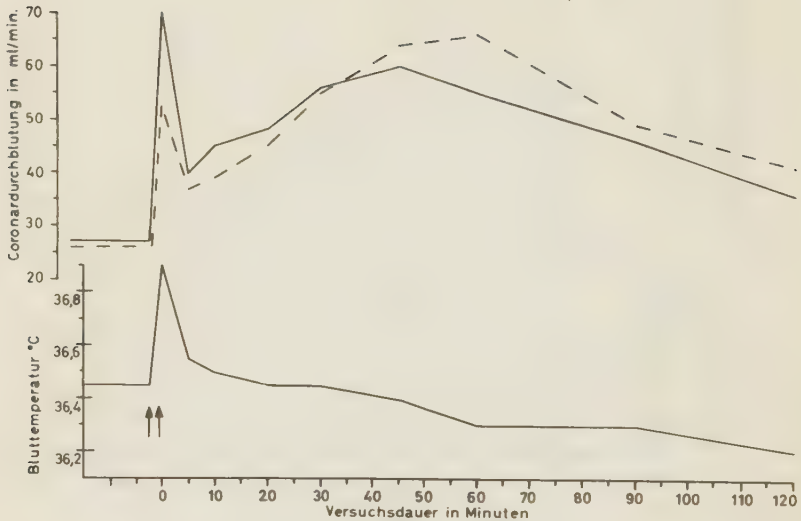


Abbildung 15: Vers. Nr. 58. Registrierung des Coronarsinusausschlusses beim Hund mit hintereinandergeschalteten Stromuhren sowie der Temperatur des Sinusblutes unter der Wirkung von Persantin^(R), 1 mg/kg iv.; Applikation zwischen den beiden Pfeilen.

- mit der Blasenstromuhr gemessener Durchfluß
- - - mit Thermistoren gemessener Durchfluß, Eichung zu Beginn des Versuchs.

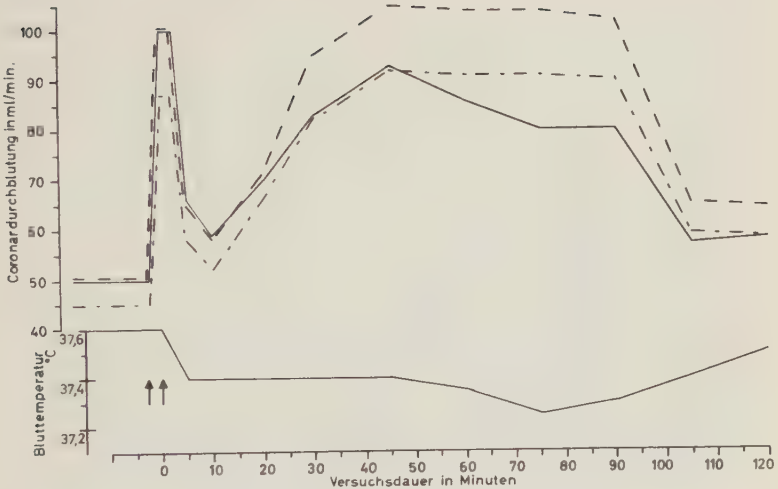


Abbildung 16: Vers. Nr. 59. Registrierung des Coronarsinusausschlusses sowie der Temperatur des Sinusblutes mit hintereinandergeschalteten Stromuhren unter der Wirkung von Persantin(R), 1 mg/kg iv.; Applikation zwischen den beiden Pfeilen.

- mit der Blasenstromuhr gemessener Durchfluß
- - - mit Thermistoren gemessener Durchfluß, Eichung zu Beginn des Versuches;
- · - · - mit Thermistoren registrierter Durchfluß, Eichung am Ende des Versuches

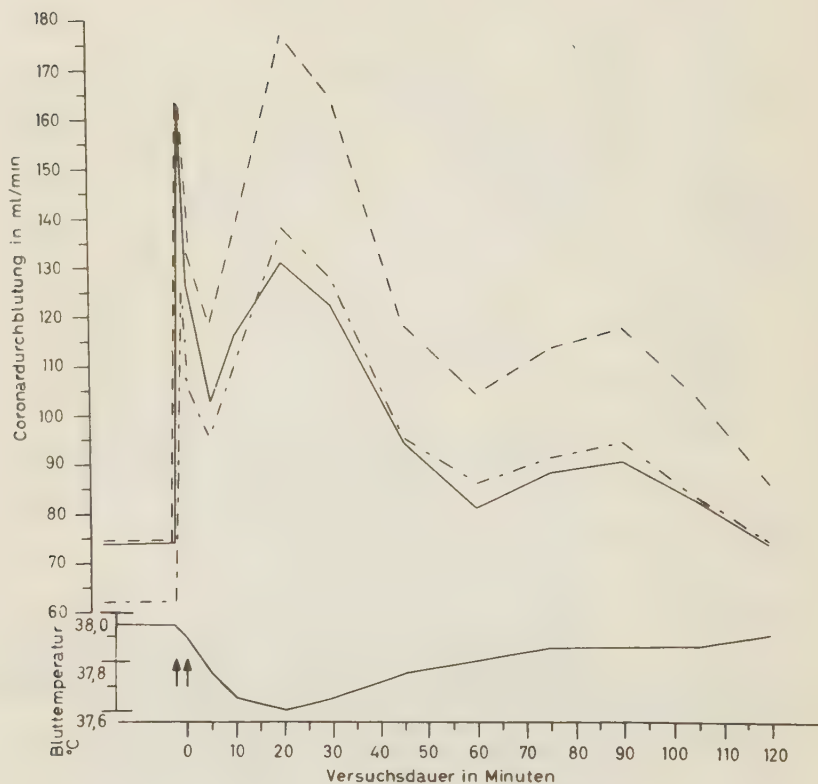


Abbildung 17: Vers. Nr. 60. Registrierung des Coronarsinusausschlusses beim Hund mit hintereinandergeschalteten Stromuhren sowie der Temperatur des Sinusblutes. Applikation von Persantin^(R) zwischen den beiden Pfeilen, 1 mg/kg iv.

- mit der Blasenstromuhr gemessener Durchfluß
- - - mit Thermistoren gemessener Durchfluß bei Eichung zu Beginn des Versuches
- · - · - mit Thermistoren gemessener Durchfluß bei Eichung am Ende des Versuches.

anstieg zu verzeichnen.

Legt man die mit der Blasenstromuhr registrierten absoluten Werte zum Vergleich zu Grunde, zeigt sich, daß in den ersten 4 Fällen durch das Absinken der Temperatur im Coronarsinusblut die Thermistorenstromuhr in erster Linie eine zu hohe (Abb. 12, 13, 16 und 17) und in den letzten beiden Fällen bei Anstieg der Bluttemperatur in erster Linie zu geringe Werte angezeigt hat (Abb. 14 und 15). Die Fehlweisungen gehen weitgehend parallel mit den Temperaturschwankungen.

Neben diesen quantitativen Fehlern kommt es gelegentlich auch zu qualitativen Fehlmessungen. Bei Eichung der Thermistoren am Versuchsende stimmen die Ausgangswerte zwischen beiden Stromuhren nicht überein, bei Eichung zu Beginn weichen die Werte am Versuchsende ab. In Versuch Nr. 58 (Abb. 15) ist z.B. eindeutig zu erkennen, daß die Thermistoren zunächst eine geringere Stromstärke entsprechend dem Anstieg der Bluttemperatur anzeigen; nach 30 Minuten wird jedoch infolge eines Abfalls der Bluttemperatur ein größerer Durchfluß angezeigt, der bis zum Versuchsende anhält. Ebenso ist in Versuch Nr. 55 (Abb. 12) zunächst ein temperaturbedingtes Abweichen des Thermistors festzustellen, ab 5 Minuten jedoch zeigen beide Uhren trotz weiterhin erniedrigter Temperatur eine völlige Übereinstimmung (s. Besprechung). In allen übrigen Versuchen sind die Abweichungen der Thermistoren von der Blasenstromuhr weitgehend durch die Änderungen der Bluttemperatur bedingt, wie aus den Abbildungen ersichtlich ist.

Bei der hohen Dosis Persantin^(R), 1 mg/kg. iv., wie sie in meinen Versuchen gegeben wurde, tritt neben der Coronardilatation auch eine recht ausgeprägte Blutdrucksenkung im allgemeinen Kreislauf auf, die nach KADATZ (1959) und BRETSCHNEIDER und Mitarb. (1959) druckpassiv eine Verminderung der Coronardurchblutung bewirken kann. Darauf zurückzuführen ist die in allen Versuchen mit Ausnahme von Versuch 55 (Abb. 12) auftretende 2-Gipfligkeit der Kurve der Coronardurchströmung: Nach einer kurzen und starken initialen Coronardilatation folgt ein druckpassiver unterschiedlich starker Rückgang der Coronardurchblutung, dem sich eine langsamere einsetzende und länger dauernde Mehrdurchblutung anschließt, die durch den allmählich wieder ansteigenden Blutdruck bei gleichzeitig bestehender Coronardilatation bewirkt wird.

Während nun mit Ausnahme von Vers. Nr. 57 (Abb. 14) der mit der Blasenstromuhr gemessene erste initiale Anstieg der Durchblutung stets größer ist als der nachfolgende zweite Anstieg wird mit der Thermistorenstromuhr stets der zweite Anstieg größer gemessen, unabhängig davon, ob

die Eichung zu Beginn oder am Ende des Versuchs erfolgte. Die Temperatur beim zweiten Durchflußmaximum war hierbei stets gegenüber der Temperatur zum Zeitpunkt der Eichung erniedrigt. Temperaturabfall und erhöhte Thermistorwerte verlaufen also parallel.

Anders bei Vers. Nr. 57 (Abb. 14): Hier waren erster und zweiter Durchflußanstieg, gemessen mit der Blasenstromuhr, praktisch gleich stark, die Thermistorenstromuhr aber zeigt einen deutlich kleineren zweiten Anstieg gegenüber dem ersten an, da zum Zeitpunkt des zweiten Anstiegs in diesem Fall die Temperatur gegenüber dem Ausgang erhöht war.

In der gleichen Versuchsanordnung wurde in 4 Versuchen als kurzfristig wirkende Substanz Adenosin iv. gegeben: Beide Stromuhren zeigten während des ca. 1 - 2 Minuten dauernden Durchblutungsanstiegs praktisch völlige Übereinstimmung, da eine geringe Temperaturabnahme des Blutes um $0,1^{\circ}\text{C}$ erst mit dem Abklingen der Wirkung auftrat.

Eine weitere Fehlerquelle muß noch angeführt werden:

Wie eingangs erwähnt, konnte in meinen Versuchen nur mit Absauggeschwindigkeiten geeicht werden, die unterhalb der mittleren Ausflußgeschwindigkeit lagen. Während der durch die Eichung bedingten Verlangsamung des Blutstromes kommt es, wie ich nachmessen konnte, zu einer geringen Abkühlung des Blutes. Sie beträgt etwa $0,1 - 0,25^{\circ}\text{C}$. Das bedeutet, daß bei der Auswertung die erhaltene Eichkurve etwas nach unten verschoben werden muß (vergl. Abb. 4 a). Diese Abweichung betrug aber in den meisten Fällen nicht mehr als 10 %.

VI. Diskussion

Wie ich bereits bei den Voruntersuchungen feststellen konnte, bestätigte sich die Annahme, daß die Blasenstromuhr einen wesentlich größeren Strömungswiderstand besitzt als die Thermistorenstromuhr. Dieser Widerstand nimmt linear mit der Durchströmungsgeschwindigkeit zu und führt bei den im Coronarsinus auftretenden Durchflußmengen, die in meinen Versuchen

bis 200 ml/min betrugen (s. Tab. 5), in der Blasenstromuhr zu einem Druckabfall von 30 mm Hg (Abb. 6). Der Widerstand in der Thermistor-Meßkammer ist praktisch zu vernachlässigen.

Die im Coronarsinus normalerweise auftretenden Drucke liegen nach TIEDT und Mitarb. (1966) etwa bei 10 mm Hg und können unter pharmakologischem Einfluß, z.B. unter Norepinephrin, maximal auf etwa 30 mm Hg ansteigen. Das Sinusblut muß also durch den Widerstand der Blasenstromuhr bereits ohne Berücksichtigung des zuführenden Katheters einen unphysiologisch hohen Widerstands-Druck überwinden. Er ist z.B. bei einer Stromstärke von 70 ml/min genau so hoch wie der normalerweise im Sinus herrschende Druck. Bei Stromstärken von 200 ml/min erreicht er die für Norepinephrin angegebenen Werte. Bei diesen Überlegungen ist nur der Reibungswiderstand und noch nicht einmal der Beschleunigungswiderstand berücksichtigt, der von mir nicht gemessen werden konnte und der noch hinzuzurechnen wäre. Die Thermistoren - auch unter Berücksichtigung des Sinuskatheters - bedingen einen geringeren Druckanstieg als die üblicherweise im Sinus auftretenden Drucke.

Bei der Auswertung meiner Versuchsergebnisse, ob dieser erhebliche Unterschied hinsichtlich des Strömungswiderstandes bei beiden Uhren auch eine Differenz in den Durchflßvolumina vor und nach pharmakologischer Auslösung einer Durchflßsteigerung ergibt, so liegt in der Versuchsreihe 1 ein eindeutiger Unterschied nur in den Ausgangsvolumina vor.

Bei der Thermistorenstromuhr wurde hier ein mittlerer Ausgangsdurchfluß registriert, der statistisch gesichert höher war, als bei der Blasenstromuhr, während die durch die verschiedenen coronaraktiven Substanzen hervorgerufene Ausflußsteigerung mit beiden Stromuhren absolut und relativ keinen verwertbaren Unterschied zeigten. Dies Ergebnis ist so zu deuten, daß der stärkere Strömungswiderstand in der Blasenstromuhr sich bei der unbeeinflussten Ruhedurchblutung und den hierbei vorherrschenden niedrigen Druckverhältnissen im Sinus in der Form störend bemerkbar macht, daß zu geringe Ausfluß-

werte registriert werden.

In der 2. Versuchsserie, bei der die Durchflußvolumina am gleichen Tier mit parallelgeschalteten Uhren verglichen wurden, war der Unterschied zwischen beiden Stromuhren bei Registrierung der unbeeinflussten Durchblutung geringer als in der 1. Versuchsserie. Zum Zeitpunkt des Umschaltens wurde durch die Thermistorenstromuhr im Mittel 59,4 ml/min und bei der Blasenstromuhr 53,0 ml/min registriert (Tab. 6), ohne daß dieser Unterschied statistisch gesichert war. Bei der Verwertung dieses Ergebnisses ergaben sich jedoch noch folgende Überlegungen:

In Vers. Nr. 45, 50 und 54 dieser Versuchsreihe fiel beim Umschalten von der Blasenstromuhr (hoher Widerstand) auf die Thermistorenuhr (geringer Widerstand) auf, daß gleiche oder sogar geringfügig geringere Strömungsgeschwindigkeiten registriert wurden. Dies war jedoch durch eine Veränderung des Strömungswiderstandes nicht zu erklären. Theoretisch muß bei kleinerem Widerstand und unveränderter austreibender Kraft mehr Blut fließen. Auch müßte der Anteil des Sinusblutes, der durch die Anastomosen direkt in den Vorhof fließt, bei geringerem äußeren Widerstand ebenfalls geringer werden. Die Ursache des in diesen Versuchen aufgetretenen paradoxen Verhaltens des Blutflusses beim Umschalten kann zwanglos durch die Ergebnisse der 3. Versuchsreihe geklärt werden: Es ist zu berücksichtigen, daß - wie alle Werte der Thermistorenstromuhr - auch die vorliegenden Durchflußwerte der Versuchsreihe 2 in Tabelle 5 und 6 durch eine Eichung gewonnen worden sind und daß während des Eichvorganges, wie die entsprechenden Ergebnisse der Versuchsgruppe 3 zeigten, die Bluttemperatur im Mittel um $0,2^{\circ}\text{C}$ absinkt. Bei einem derartigen Absinken der Temperatur liegen die abgelesenen Durchflußwerte um ca. 10 % höher (Abb. 4b).

Unter Berücksichtigung dieses Fehlers betragen die Durchflußvolumina in der Thermistorenstromuhr zum Zeitpunkt des Umschaltens in der Versuchsreihe 2 nicht 59,4 ml/min (Tab. 6), sondern mindestens 65 ml/min. Der Unterschied gegenüber der Blasenstromuhr, bei der 53 ml/min registriert wurden, (Tab. 6)

beträgt also mindestens 12 ml/min, das sind etwa 23 %. Setzt man für einen statistischen Vergleich die um 10 % erhöhten Werte der Thermistorenstromuhr ein, so ist die Differenz im t-Test und im Vorzeichentest mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2 % gesichert.

Im t-Test besitzt die korrigierte Differenz von 12 eine Streuung von ± 13 bei einem mittleren Fehler ($\bar{s}_x$) von 4,12. Dies entspricht einem t-Wert von 2,81 und bei 9-Freiheitsgraden einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2 %.

Für den Vorzeichentest ergeben sich 10 positive Differenzen und damit eine Irrtumswahrscheinlichkeit von etwa 1 %.

Auch in der Versuchsreihe 1 müßten eigentlich für die Werte der Thermistorenstromuhr jeweils um ca. 10 % höhere Durchflussvolumina eingesetzt werden, so daß der Unterschied zwischen beiden Stromuhren auch in dieser Gruppe noch deutlicher würde.

Während also die pharmakologisch unbeeinflusste Ruhedurchblutung im Coronarsinus infolge des größeren Strömungswiderstandes der Blasenstromuhr in dem Sinne beeinflusst wird, daß die Werte 20 - 35 % niedriger als bei der Thermistorenstromuhr registriert werden, sind die durch die coronarwirksamen Substanzen bedingten Durchflußsteigerungen anscheinend nicht im gleichen Ausmaß hiervon betroffen.

Jedenfalls konnte bei den in der Versuchsreihe 1 geprüften Coronardilatatoren, wie die Werte in den Tabellen 1 - 4 und die graphischen Darstellungen in den Abbildungen 7 - 10 zeigen, kein verwertbarer Unterschied in den absoluten oder prozentualen Durchblutungsanstiegen bei beiden Stromuhren gefunden werden. In der Versuchsreihe 2 war allerdings bei Gabe des flüchtig wirkenden Adenosinnucleotid-Präparates Lacarnol^(R) der Durchblutungsanstieg in der Thermistorenstromuhr mit einem Durchschnittswert von 70,6 ml/min (Tab. 5) höher als in der Blasenstromuhr, in der ein Wert von 52,6 registriert wurde. Dieser Unterschied war - vielleicht in Anbetracht der relativ geringen Versuchszahl von 10 - statistisch nicht gesichert. Auch entfällt hier die bei der Thermistorenregistrierung für die Ruhedurchblutung evtl. zu berücksichtigende Temperatur-

korrektur von 10 %, da sie ja sowohl Ausgangs- als auch die erhöhte Durchblutung in gleicher Weise betrifft, die Durchblutungsdifferenz also gleich bleibt.

Trotzdem kann dieses mit Lacarnol^(R) erhaltene Ergebnis als Hinweis dienen, das vielleicht besonders bei kurzfristigen Durchblutungsänderungen der erhöhte Widerstand in der Blasenstromuhr hemmend wirkt. Bei länger andauernden pharmakologischen Effekten, insbesondere wenn sie durch stark wirkende Coronardilatoren in hoher Dosierung erzielt worden sind, spielt der erhöhte Strömungswiderstand in der Blasenstromuhr offensichtlich nicht die gleiche Rolle.

Wie weit der durch die Blasenstromuhr im Vergleich zur Thermistorenstromuhr erhöhte Strömungswiderstand sich insbesondere bei mehrstündiger Versuchsdauer nachteilig auf den Coronardurchfluß und die Herzfunktion auswirkt, ist auf Grund meiner vorliegenden Versuche nicht zu beurteilen. Verwertbare Anhaltspunkte haben sich hierfür auch nach 6 bis 8stündiger Versuchsdauer nicht ergeben. Ödemerscheinungen des Myocards sind nach BRETSCHNEIDER (1960) selbst bei stärkster Stauung im Coronarsinus infolge der Anpassungsfähigkeit des Coronarkreislaufs nicht zu erwarten. Ob nicht doch eine latente Herzinsuffizienz bei langfristig erhöhtem Widerstand auftritt, müßten z.B. fortlaufende Kontrollen des Druckes im rechten Vorhof, Messungen der Myocardinotropie und probeweise Digitalisierung ergeben.

Unabhängig von diesen letzten Überlegungen dürfte jedoch aufgrund des geringeren Strömungswiderstandes für die Ausflußregistrierung aus dem Coronarsinus der Thermistorenstromuhr gegenüber der Blasenstromuhr der Vorzug zu geben sein.

Allerdings besitzt auch die Thermistorenstromuhr, wie die Ergebnisse der 3. Versuchsreihe zeigten, prinzipielle Fehlermöglichkeiten, die besonders beim Einsatz zu Coronarsinusmessungen zu berücksichtigen sind.

Es wurde gefunden, daß es im Coronarsinus bei den dort herrschenden hohen Strömungsgeschwindigkeiten und starken Strö-

mungsveränderungen nach Coronarmitteln zu Temperaturschwankungen kommen kann, die zu erheblichen Mißweisungen führen. Es wurde z.B. beobachtet, daß bei Strömungsgeschwindigkeiten von 100 - 130 ml/min infolge eines Absinkens der Temperatur um $0,4^{\circ}\text{C}$ ca. um 50 ml/min zu hohe Durchblutungen angezeigt werden (Abb. 17). Das sind Fehler um rund 40 % (s. Abb. 4b). Derartige hohe Fehler können die Versuchsergebnisse untragbar verfälschen.

Die starke Temperaturabhängigkeit der Thermistoren macht es erforderlich, daß für Messungen des Coronarausflusses stets die Temperatur mitregistriert und bei der Auswertung mit Hilfe eines Korrekturfaktors berücksichtigt wird.

Am Beispiel von Vers. Nr. 58 (Abb. 15) soll gezeigt werden, wie die temperaturkorrigierten Stromstärken der Thermistorenstromuhr in Bezug auf die Blasenstromuhr aussehen.

Dazu wurde mit Hilfe der Eichkurven in den Abb. 4a und 4b empirisch eine Formel aufgestellt, die es gestattet, Temperaturänderungen weitgehend zu kompensieren:

$$\bar{D} = D - 1/2 D \cdot dt \quad (1)$$

Es bedeuten:

$\bar{D}$ = der angenäherte korrigierte Durchfluß in ml/min

$\bar{D}$ = der durch die Thermistorenstromuhr gemessene Durchfluß in ml/min

dt = die Abweichung der Temperatur des Blutes von der zum Zeitpunkt der Eichung herrschenden Temperatur in $^{\circ}\text{C}$.
Dabei ist auf das Vorzeichen zu achten, z.B. $+ 0,2^{\circ}\text{C}$ oder $-0,2^{\circ}\text{C}$.

In der angegebenen Form gilt die Gleichung angenähert für Stromstärken bis ca. 150 ml/min und nur für Meßstrecken mit 7 mm Innendurchmesser bei mittlerer Aufheizung der Thermistorperle (Heizstufe II), wie es bei meinen Versuchen der Fall war.

Für größere Durchflußvolumina von etwa 150 - 300 ml/min lautet die Formel:

$$\bar{D} = D - 3/4 D \cdot dt \quad (2)$$

Die Faktoren $1/2$ bzw. $3/4$ ergeben sich empirisch aus den Kurven der Abb. 4b, wenn man bei einer Temperaturänderung um $0,2^{\circ}\text{C}$ für den Bereich von 10 - ca. 150 ml/min eine Mißweisung von ca. 10 % und für den Bereich von 150 - 300 ml/min einen Fehler von 15 % annimmt.

Findet man z.B. bei einem wirklichen Durchflußvolumen von

100 ml/min (Abszisse der Abb.4b) im Blut eine Temperaturdifferenz von $-0,2^{\circ}\text{C}$ gegenüber der Temperatur zum Zeitpunkt der Eichung, so beträgt das mit der Thermistorenstromuhr registrierte Durchflußvolumen (Ordinate der Abb. nach Formel (1):

$$\bar{D} = 100 - 1/2 \cdot 100 \cdot (-0,2) = 100 + 10 = 110 \text{ ml/min.}$$

Bei einem wirklichen Durchflußvolumen von 200 ml/min ergibt sich unter den gleichen Bedingungen nach Formel (2):

$$\bar{D} = 200 - 3/4 \cdot 200 \cdot (-0,2) = 200 + 30 = 230 \text{ ml/min.}$$

Diese empirischen Formeln gelten für Temperaturdifferenzen dt , die $\pm 1^{\circ}\text{C}$ nicht wesentlich übersteigen.

Das korrigierte Durchflußvolumen $\bar{D}$ errechnet sich dann nach der Formel

$$\bar{D} = \frac{D}{1 - 1/2 dt} \quad (3)$$

bzw. nach der Formel

$$\bar{D} = \frac{D}{1 - 3/4 dt} \quad (4)$$

Formel (3) gilt also entsprechend für registrierte Durchflußvolumina $\bar{D}$ von 10 - ca. 150 ml/min, Formel (4) für registrierte Durchflußvolumina $\bar{D}$ von ca. 150 - 300 ml/min.

In Abb. 18 ist Versuch Nr. 58 mit den nach der Formel (3) korrigierten Stromstärken des Thermistors im Vergleich zur Blasenstromuhr aufgetragen. Darunter ist nochmals die ursprüngliche Kurve aus Abb. 15 wiedergegeben. Aus dieser Abbildung ist zu ersehen, daß nun die von beiden Stromuhren erhaltenen Stromstärken besser übereinstimmen als zuvor.

Es lassen sich allerdings nicht alle Abweichungen der beiden Stromuhren voneinander restlos allein durch die Temperaturänderungen erklären, wie aus Abb. 18 hervorgeht. Auch ein anderes Beispiel zeigt dies. In dem Versuch Nr. 55, der in Abbildung 12 dargestellt ist, zeigt sich ein Temperaturabfall um $0,2^{\circ}\text{C}$ von 20 - 30 Minuten Dauer. Die Mißweisungen der Thermistorenstromuhr gegenüber der Blasenstromuhr dauern jedoch nur kurzfristig an, schon nach 5 Minuten zeigen beide Stromuhren übereinstimmende Werte.

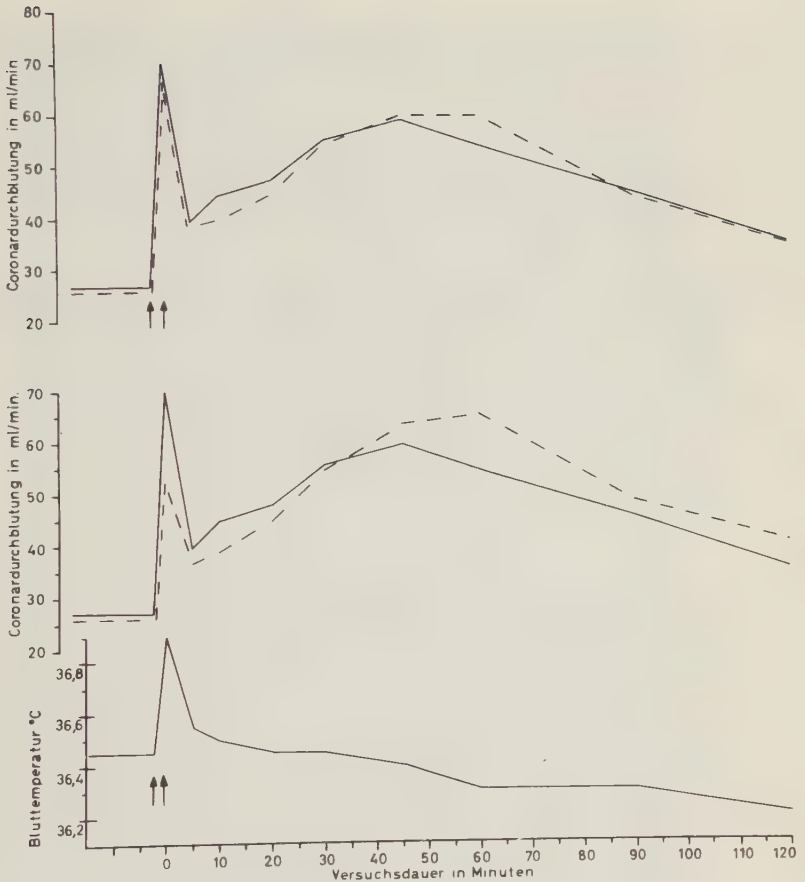


Abbildung 18: Vers. Nr. 58

Oberer Teil der Abbildung: Korrigierte Durchflußkurve der Thermistorenstromuhr unter Berücksichtigung der Temperaturänderung im Sinusblut.

Unterer Teil: der Abbildung: Ursprünglich registrierte Durchflußkurven mit Blasen- und Thermistorenstromuhr aus Abb. 15.

———— mit der Blasenstromuhr gemessener Durchfluß

----- mit Thermistoren gemessener Durchfluß.

Durch Pulsationen bedingte fehlerhafte Anzeigen des Durchflusses dürften bei beiden Stromuhren nicht vorliegen, wie den Untersuchungen von JANNSEN und Mitarb. mit der Blasenstromuhr und von FELIX mit den Thermistoren zu entnehmen ist. Bei meinen Versuchen war die relative Amplitude stets kleiner als 1, d.h., das Blut floß immer nur vorwärts während einer Periode.

Solch ungeklärte Abweichungen stellen aber offensichtlich Ausnahmen dar. Die Hauptfehlerquelle ist ohne Zweifel, wie die Ergebnisse der Versuchsgruppe 3 zeigten, die Temperaturabhängigkeit des Thermistors, die im naturgegebenen Meßprinzip begründet liegt.

Die besonders in der 1. Versuchsreihe erwähnten Verschiebungen des Eichniveaus sind ebenfalls durch die Änderungen der Bluttemperatur bedingt, die ihrerseits durch eine Körpertemperaturänderung zustande kommt. Bei langfristigen Versuchen läßt sich dies trotz Kontrolle mit Rektalthermometer nicht ganz verhindern. Derartig allmählich einsetzende Änderungen sind allerdings weniger störend, da sich auch durch weniger häufige Eichungen zu erfassen sind.

Wahrscheinlich fallen bei Messungen von arteriellen Strömungen - etwa der Coronararterien - die Temperaturverhältnisse nicht so sehr ins Gewicht, da hier nur Änderungen der Körpertemperatur eine Rolle spielen, die nur langsam vor sich gehen. Beim Coronarvenenblut dagegen ist jeder stärkere Anstieg der Durchströmung mit einem Temperaturabfall verbunden, da das Aortenblut 0,2 - 0,3° C kälter ist [KOCHSIEK und Mitarb. (1960)]. Vorausgesetzt ist dabei, daß die im Herzmuskel erzeugte Wärme gleich bleibt. Die Hälfte der im Herzen entstehenden freien Energie wird nach GREGG und SABISTON (1956) als Wärme abgegeben. Bleibt unter der Wirkung eines Coronardilatators die Wärmeproduktion im Herzen konstant, während der Coronardurchfluß gesteigert wird, so muß die Temperatur des Blutes im Sinus coronarius niedriger werden. Umgekehrt kommt es bei vermehrter Herzarbeit = vermehrte Wärmebildung - zu einem Temperaturanstieg des Blutes im Sinus coronarius.

Die erforderliche laufende Temperaturkontrolle des Blutes und die gleichzeitig notwendigen häufigen Eichungen sind bei der Simausflußregistrierung ein methodischer Nachteil der Messung mit Thermistoren, der zur Zeit noch nicht zu beheben ist.

Theoretisch könnte man das Temperaturgefälle zwischen Thermistor und Blut so groß machen, daß kleine Temperaturänderungen die Anzeige nicht mehr beeinflussen. Ich arbeitete jedoch bereits mit der von FELIX (1962) angegebenen mittleren Aufheizung in Heizstellung II, bei der die Perle mit 80 - 110° C aufgeheizt ist, mit sehr empfindlichen Ther-

mistoren. Eine stärkere Aufheizung war wegen der dann auftretenden Hitzefällungen und Gerinnsel an der Thermistor-spitze nicht möglich.

FELIX und GROLL (1954) gaben bereits eine Möglichkeit an, durch einen zweiten Thermistor die störenden Einflüsse der Bluttemperatur vor allem bei hohen Stromstärken auszuschalten, indem Widerstandsänderungen dieses zweiten Thermistors nur durch Änderungen der Temperatur des Blutes hervorgerufen werden, unabhängig von der Strömungsgeschwindigkeit. Diese Widerstandsänderungen gehen dann in die Brückenschaltung des ersten Thermistors mit ein. Bei der Weiterentwicklung der Thermistorenstromuhr bis zur jetzigen Form wurde jedoch von dieser Möglichkeit der Kompensation von Temperaturänderungen des Blutes kein Gebrauch gemacht.

Ähnlich versuchte DELAUNOIS (1961), der qualitative Messungen des Blutstromes mit Thermistoren durchführte, die störenden Einflüsse der wechselnden Bluttemperatur zu kompensieren: In seinem Herzkatheter, in den die Thermistorperle eingebettet war, brachte er eine zweite Thermistorperle in einiger Entfernung von der ersten an, die nur Änderungen der Körpertemperatur erfaßte. Durch entsprechende Schaltung konnte auch hier der Einfluß der Temperatur auf die Durchflußmessung der ersten Perle ausgeschaltet werden.

Nach diesem von FELIX und GROLL angegebenen Prinzip arbeitende Thermistorenstromuhren, bei denen eine Temperatur-Unabhängigkeit angestrebt wird, sind zur Zeit in der Entwicklung [FELIX (1965)]. Sollte eine derartige Entwicklung ohne wesentliche Veränderung der Meßkammer und ohne Erhöhung des Strömungswiderstandes möglich sein, wodurch auch das mehrfache Eichen während des Versuches entfallen würde, so dürfte für die Messung der Sinusdurchströmung mit Hilfe eines Ballonkatheters der Thermistorenstromuhr gegenüber der Blasenstromuhr der Vorzug zu geben sein.

VII. Zusammenfassung

Mit der Blasenstromuhr nach LUTZ und der Thermistorenstromuhr nach FELIX wurden an 60 narkotisierten Hunden Durchflußmessungen im Coronarsinus nach der Kathetermethode durchgeführt und die Meßergebnisse miteinander verglichen.

In Voruntersuchungen wurde bei Durchströmungsversuchen gefunden, daß in der Blasenstromuhr bei Durchflußgeschwindigkeiten von 200 ml/min, wie sie im Sinus coronarius des Hundes vorkommen, der Strömungswiderstand so groß ist, daß ein Druckabfall von ca. 30 mm Hg auftritt. In der Thermistorenstromuhr ist der Strömungswiderstand praktisch zu vernachlässigen; jedoch zeigt diese Stromuhr bei hohen Strömungsgeschwindigkeiten eine starke Temperaturabhängigkeit, die bei Änderung der Bluttemperatur um $0,2 - 0,5^{\circ} \text{C}$ eine Mißweisung zwischen 10 und 50 % bedingen kann.

In den Versuchen an Hunden wurden in 3 Versuchsreihen einmal die normale Ruhedurchblutung im Sinus coronarius und zum anderen die pharmakologischen Effekte nach intravenöser Injektion therapeutisch verwendeter Coronardilatoren vergleichend untersucht.

In den Versuchsreihen 1 und 2 wurde bei Verwendung der Thermistorenstromuhr eine um 20 - 35 % statistisch gesichert höhere Ruhedurchblutung gemessen als bei der Blasenstromuhr. Dieser Unterschied muß auf den erhöhten Strömungswiderstand in der Blasenstromuhr zurückgeführt werden. Der Durchblutungsanstieg unter der Wirkung einiger Pharmaka war bei beiden Stromuhren nicht eindeutig verschieden. In der 3. Versuchsreihe zeigten bei gleichzeitiger Registrierung des gleichen pharmakologischen Effektes beide Stromuhren Abweichungen bis zu 40 % voneinander. Diese Unterschiede konnten im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Voruntersuchungen durch fehlerhafte Messungen der Thermistorenstromuhr erklärt werden, da parallel mit dem Durchblutungsanstieg Temperaturänderungen des Sinusblutes bis zu $0,4^{\circ} \text{C}$ festgestellt wurden. Es werden empirisch aufgestellte Formeln angegeben, mit deren Hilfe sich diese Fehler weitgehend korrigieren lassen.

Sollte die Entwicklung einer Thermistorenstromuhr möglich sein, bei der die Abhängigkeit von Änderungen der Bluttemperatur ausgeschaltet ist, so ist ihr bei Messungen des Coronar ausflusses mit einem Ballonkatheter wegen des geringeren Strömungswiderstandes gegenüber der Blasenstromuhr der Vorzug zu geben.

VIII. Literaturverzeichnis

- 1) ALLELA, A.: Arterielle Sauerstoffsättigung und Coronardurchblutung. Pflügers Archiv, 259, 422 (1954)
- 2) BAUMGARTNER, G., GRUPP, G., JANNSEN, S.: Untersuchungen zu einem automatisch registrierenden Bubble-Flow-Meter. Pflügers Archiv, 261, 575 (1955)
- 3) BETZ, E., BRAASCH, D., HENSEL, H.: Die Wirkung von 2,6 - Bis - (diäthylanolamino) 4,8 - dipiperidino-pyrimido (5,4-d)-pyrimidin auf die Durchblutung von Myocard, Gehirn, Niere, Leber, Haut und Muskulatur. Arzneimittelforschung 11, 333 (1961).
- 4) BRETSCHNEIDER, H.J.: Über die Hämodynamik des Coronarausflusses. III. Europ. Kardiologen Kongreß, S. 53 (1960)
- 5) BRETSCHNEIDER, H.J.: Methoden zur Messung der Durchblutung mit einem hohen zeitlichen Auflösungsvermögen. In: Kreislaufmessungen; 3. Freiburger Kolloquium, S. 157 (1961a)
- 6) BRETSCHNEIDER, H.J.: Neue Pharmaka zur Behandlung der Koronarinsuffizienz. Deutsche Med. Wschr. 86, 1649 (1961b)
- 7) BRETSCHNEIDER, H.J.: Vergleichende Untersuchungen von Coronar- und Nierendurchblutung unter der Wirkung von Sympathomimetika, Sympatholytika und Adenosinkörpern. In: Kreislaufmessungen, 4. Freiburger Kolloquium, S. 104 (1963)
- 8) BRETSCHNEIDER, H.J., FRANK, A., BERNARD, U., KOCHSIEK, K., SCHELLER, F.: Die Wirkung eines Pyrimidopyrimidin Derivates auf die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels. Arzneimittelforschung 9, 49 (1959)
- 9) CHARLIER, R.: Coronary Vasodilators Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris (1961)
- 10) DELAUNOIS, A.L.: Continuous measurement of blood flow and cardiac output by means of a Courmand catheter equipped with thermistors. Arch. int. Pharmacodyn. 134, 245 (1961)

- 11) DELAUNOIS, A.L.,
ROVATI, L.A.: A new method for continuous measurement of cardiac output. Arch. int. Pharmacodyn. 116, 228 (1958)
- 12) DÖRNER, J., WICK, E.: Zur Methodik der fortlaufenden Registrierung der Coronardurchblutung und des Blutdruckes am wachen Hund. Zeitschr. f. ges. exp. Med. 132, 418 (1960)
- 13) ECKENHOFF, J.E.,
HAFKENSCHIEL, J.H.,
LANDMESSER, C.M.: The coronary circulation in the dog. Amer. Journ. Physiol. 148, 582 (1947)
- 14) ESSEX, H.E.,
HERRICK, J.F., BALDES,
E.J., MANN, F.C.: Blood Flow in the circumflex branch of the left coronary artery of the intact dog. Amer. Journ. Physiol. 117, 271 (1936)
- 15) FELIX, W.: Ein Eichgerät für Strömungsmeßverfahren. Zeitschr. f. Biologie 111, 376 (1960)
- 16) FELIX, W.: Strömungsmessung mit Thermistoren. Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 244, 254 (1962)
- 17) FELIX, W.: Persönl. Mitteilung, 1965
- 18) FELIX, W., GROLL, H.: Die Messung des Blutstromes mit Thermistoren. Zeitschr. f. Biologie 106, 208 (1954)
- 19) FRANK, A.,
BRETSCHNEIDER, H.J.,
KANZOW, E.,
BERNARD, U.: Über die Wirkung von Lacarnol(R), Oxyaethyltheophyllin, Dioxypropyltheophyllin und von Kombinationen dieser Stoffe auf Coronardurchblutung und Herzstoffwechsel. Zeitschr. ges. exp. Med. 128, 520 (1957)
- 20) FRIMMER, M., LANGE, G.,
REZAG, K.: Eine Isotopenverdünnungsmethode zur gleichzeitigen Messung von Herzzeitvolumen und Coronardurchfluß. Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 241, 356 (1961)
- 21) GERLACH, E.,
DEUTICKE, B.: Biochemische Aspekte der Adenosinbedingten Coronardilatation (1963). In: Kreislaufmessungen, 4. Freiburger Kolloquium, S. 126 (1963)
- 22) GOLLWITZER-MEIER, K.,
KROETZ, Chr.: Kranzgefäßdurchblutung und Gaswechsel des innervierten Herzens. Klin. Wochschr. 19, 580 u. 616 (1940)

- 23) GOODALE, W.T.,
LUBIN, M.,
ECKENHOFF, J.E.,
HAFKENSCHIEL, J.H.,
BANFIELD JR., W.:
Coronary Sinuscatheterization for
studying Coronary Blood flow and
myocardial metabolism.
Amer. Journ. of Physiol. 152, 340
(1948)
- 24) GREGG, D.E.,
SABISTON JR., D.C.:
Current Research and Problems of the
Coronary Circulation.
Circulation 13, 916 (1956)
- 25) GREGG, D.E.,
SHIPLEY, R.E.:
Studies of the venous drainage of
the heart.
Amer. Journ. of Physiol. 151, 13
(1947)
- 26) HAAS, H.,
HÄRTFELDER, G.:
 α - Isopropyl- α - [(N-methyl-N-homo-
veratryl) - γ -aminopropyl] 3,4-di-
methoxyphenyl-acetonitril, eine
Substanz mit coronargefäßweiternden
Eigenschaften.
Arzneimittelforschung 12, 549 (1962)
- 27) HARRISON, T.R.,
FRIEDMANN, B.,
RESNIK JR., H.:
Mechanism of acute experimental
heart failure.
Arch. Intern. Med. 57, 927 (1936)
- 28) HENSEL, H.:
Langfristige Registrierung der Myo-
carddurchblutung am wachen Tier.
In: Kreislaufmessungen, 4. Freibur-
ger Kolloquium, S. 145 (1963)
- 29) JANNSEN, S., ASCHOFF,
J., BAUMGARTNER, G.,
GRÜPP, G., HIERHOLZER,
K., Hille, H., OBER-
DORF, A., RUMMEL, W.,
WEVER, R.:
Vergleich und Kritik verschiedener
Durchblutungs-Meßmethoden.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 264,
198 (1957)
- 30) KADATZ, R.:
Die pharmakologischen Eigenschaften
der neuen coronarerweiternden Sub-
stanz 2,6 Bis(diaethanolamino) 4,8-
dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyri-
midin.
Arzneimittelforschung 9, 39 (1959)
- 31) KANZOW, E.:
Fortlaufende Messung der Coronar-
durchblutung am uneröffneten Thorax
mittels Stromuhrenkatheters.
Ber. Physiol. 180, 124 (1956)
- 32) KETY, S.S.,
SCHMIDT, C.F.:
The determination of cerebral blood
flow in man by the use of nitrous
oxide in low concentrations.
Am. J. Physiol. 143, 53 (1945)

- 33) KHOURI, E.M.,
GREGG, D.E.: Miniature electromagnetic flowmeter applicable to coronary arteries. Journal appl. Physiol. 18, 224 (1963)
- 34) KIESE, M., LANGE, G.: Calorimetrische Messung der Durchblutung des Herzmuskels. Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 231, 149 (1957)
- 35) KOCHSIEK, K.,
BRETSCHNEIDER, H.J.,
SCHELER, F.: Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die coronargefäßerweiternde Wirkung von Phenyl-propyl-diphenyl-propyl-amin. Arzneimittelforschung 10, 576 (1960)
- 36) KOLIN, A.: An electromagnetic flowmeter. Principles of the method and its application to blood flow measurements. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 35, 53 (1963)
- 37) LANGENDORFF, O.: Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. Pflüger's Archiv ges. Physiol. 61, 291 (1895)
- 38) LOCHNER, W., OSWALD, S.: Eine elektromagnetische Stromuhr zur Messung des Coronarsinusausschlusses. Pflüger's Archiv ges. Physiol. 281, 305 (1964)
- 39) LUTZ, J.: Blasen-Stromuhr (bubble flow meter) mit Rohrelektroden und einem Meßwertumformer zur linearen Registrierung auf Direktschreibern. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 240, 341 (1961)
- 40) MORAWITZ, P., ZAHN, A.: Über den Koronarkreislauf am Herzen in situ. Zentralbl. f. Physiol. 26, 465 (1912)
- 41) NITZ, R.E.,
PÖTZSCH, E.: 3-(β -Diäthylamino-äthyl)-4-methyl-7-carbäthoxymethoxy-2-oxo-(1,2-chromen), ein Präparat mit lang anhaltender coronargefäßerweiternder Wirkung. Arzneimittelforschung 13, 243 (1963)
- 42) SCHAPER, W.K.A.,
JAGENEAU, A.H.M.,
XHONNEUX, R.,
VAN NUETEN, J.,
JANSSEN, P.A.J.: Cinnarizine (R 516), a specific Angiotensine-blocking Coronary Vaso-dilator. Life Sciences 12, 963 (1963)

- 43) SCHLEPPER, M.,
WITZLEB, E.: Das Verhalten von Sauerstoffan-
gebot und -verbrauch des Warm-
blüterherzens unter der Wirkung
von koronaraktiven Substanzen.
Zeitschr. Kreisf. Forsch. 50, 42
(1961)
- 44) SCHOEDEL, W.: Probleme der Coronardurchblutung.
Bad Oeyenhausener Gespräche II,
Springer Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg, 1958
- 45) TAKENATA, E.: Effects of Epinephrine and Beta-
Adrenergic Blocking Agents on Coro-
nary Circulation and Myocardial
Metabolism.
Naunyn-Schmiedeberg's Archiv exp.
Path. und Pharmak. 252, 407 (1966)
- 46) THER, L.: Grundlagen der experimentellen
Arzneimittelforschung.
Wiss. Verlagsgesellschaft m.b.H.,
Stuttgart, 1965
- 47) TIEDT, N.,
LITWIN, J.,
SKOLASINSKA, K.: The Dynamics of the Coronary
Venous Pressure in the Dog.
Pflügers Archiv 288, 27 (1966)
- 48) VAN DER WAERDEN, B.L.,
NIEVERGELT, E.: Tafeln zum Vergleich zweier
Stichproben mittels X-Test und
Zeichentest.
Springer Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg, 1956
- 49) WEBER, E.: Grundriss der biologischen Sta-
tistik.
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena,
1964
- 50) WETTERER, E.: Eine neue Methode zur Registrie-
rung der Blutströmungsgeschwin-
digkeit am uneröffneten Gefäß.
Z. Biol. 28, 26 (1937)
- 51) WINBURY, M.M.: Experimental Approaches to the
Development of Antianginal Drugs.
In: Advances in Pharmacology 3,
S. 1 (1964)

Herrn Prof. Dr. M. Frimmer danke ich
für die Überlassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. R. Kopf und Herrn
Dr. D. Lorenz danke ich für die Arbeits-
möglichkeit im pharmakologischen Labora-
torium der Troponwerke und für die Anleitung
bei meinen Versuchen.

Fräulein M. Bürling danke ich für die Hilfe
bei der technischen Durchführung der Versuche.

IX. Lebenslauf

Am 27. Februar 1939 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Ewald Oberdörster und seiner Ehefrau Liesel, geb. Selbach, in Köln-Mülheim geboren.

1943 wurden wir nach Niederbayern evakuiert, da wir in Köln ausgebombt wurden. 1946 zogen wir nach Bonn, wo ich nach dem Besuch der Volksschule 1949 in das Ernst Moritz Arndt-Gymnasium eingeschult wurde. 1958 bestand ich dort meine Reifeprüfung.

Nachdem ich zunächst 2 Semester Physik und Mathematik in Bonn studiert hatte, begann ich mit dem Wintersemester 1959/60 das Studium der Veterinärmedizin an der Justus Liebig-Universität zu Gießen. Im selben Jahr zogen wir zurück nach Köln.

Am 10. Mai 1961 bestand ich in Gießen die Tierärztliche Vorprüfung. Mein 2. klinisches Semester, das Wintersemester 1961/62, studierte ich an der Tierärztlichen Hochschule in Wien, die folgende Zeit wieder in Gießen. Am 17. März 1964 bestand ich die Tierärztliche Prüfung an der Justus Liebig-Universität.

Nach Ableistung meiner Praktikantenzeit bei dem praktischen Tierarzt Dr. Rüffer, Langerwehe bei Düren, erhielt ich mit Geltung vom 15. Oktober 1964 die Approbation als Tierarzt.

Ab 15. November 1964 arbeitete ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter im pharmakologischen Laboratorium der Troponwerke, Köln-Mülheim, an meiner Dissertation.

FOTO-DRUCK

H. Gahmlg · Graph. Anstalt · 63 Gießen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546